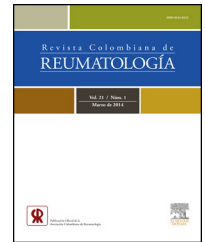




Revista Colombiana de
REUMATOLOGÍA

www.elsevier.es/rcreuma



Revisión de tema

Perfil de citosinas relacionadas con linfocitos Th17: rol fisiopatológico y potencial uso como biomarcadores de actividad del lupus eritematoso sistémico



Héctor Hernán Cubides, Claudia Marcela Mora K., Leydi Viviana Parra I. y John Londono P.*

Departamento de Reumatología e Inmunología, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de diciembre de 2014

Aceptado el 11 de agosto de 2015

On-line el 21 de octubre de 2015

Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Linfocitos Th17

Citosina 17 (IL-17)

Biomarcador

R E S U M E N

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica, que se desarrolla en individuos genéticamente predispuestos. La interacción de un factor detonante en conjunto con la falla de los mecanismos de depuración de potenciales auto-antígenos reactivos, dará lugar a la formación de complejos de depuración de potenciales auto-antígenos reactivos, dará lugar a la formación de complejos de depuración de potenciales auto-antígenos reactivos, dará lugar a la formación de complejos de depuración de potenciales auto-antígenos reactivos. En la fisiopatología han sido implicados una variedad de elementos pertenecientes a la inmunidad innata y adaptativa. Una población celular descrita recientemente es la de linfocitos Th17, designados así por la producción de la IL-17; citosina que media procesos fisiológicos y fisiopatológicos; estos últimos responsables del desarrollo de condiciones inflamatorias como las del LES. Dada la heterogeneidad de esta enfermedad, en la actualidad no se cuenta con un biomarcador de actividad lo suficientemente sensible, específico y con un grado de predicción, que permita una confiable toma de decisiones clínicas. Con la intención de suplir dicha carencia, se ha postulado que los niveles séricos de IL-17, pueden ser un biomarcador que cumpla con dichos parámetros. Sin embargo, la información al respecto no es conclusiva. A continuación se presenta una revisión sobre los mecanismos ontogénicos de los linfocitos Th17, la argumentación de su rol fisiopatológico en LES y los estudios clínicos que apoyan y debaten el protagonismo de las citosinas relacionadas con linfocitos Th17 como biomarcadores de actividad de la enfermedad en LES.

© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: john.londono@unisabana.edu.co, londonojohn@hotmail.com (J. Londono P.).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcreuma.2015.08.002>

0121-8123/© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Profile of Th17 cytokine and its role in the pathophysiology and potential use as biomarkers in the activity of systemic lupus erythematosus

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic lupus erythematosus
Th17 cells
Interleukin 17 (IL-17)
Biomarker

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease expressed in genetically predisposed individuals. The interaction of a trigger factor together with the failure of the mechanisms for handling potential reactive autoantigens leads to the development of immune complex responsible for the damage of the target organs. Elements of both innate and adaptive immunity have been implicated in the pathophysiology of the disease, but given the heterogeneity of the SLE, we still do not have a biological marker of activity of the disease with high sensitivity, specificity and predictive value. Recently, a cell population was described as lymphocytes T helper 17 (Th17), so called because of their production of Interleukin 17 (IL-17), cytokine that mediates physiological and pathophysiological processes implicated in the development of inflammatory conditions such as SLE. It has been postulated that serum IL-17 may be a biomarker that meets these parameters; however, data on this topic is still incomplete. We present a review of the ontogenetic mechanisms of Th17 lymphocytes, an explanation of its pathophysiological role in SLE and clinical studies that support and discuss the role of Th17 lymphocytes related cytokines as biomarkers of disease activity in SLE.

© 2015 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.

All rights reserved.

Metodología

Para la presente revisión se evaluaron ensayos clínicos, estudios observacionales, trabajos originales y revisiones de tema realizados en humanos y modelos animales MeSH Th17 cells, interleukin 17, IL-17, interleukin 17 producing T helper cells, IL-17 producing T cells, Th17 related cytokines, SLE and systemic lupus erythematosus, con el objetivo de establecer los mecanismos ontogénicos de los linfocitos Th17, su rol fisiopatológico en LES y la posible participación de las citosinas relacionadas con linfocitos Th17 como marcadores de actividad de la enfermedad en lupus eritematoso sistémico (LES). Los motores de búsqueda que se utilizaron fueron: Pubmed, EBSCO, LILACS-BIREME, EMBASE, ISI y Scopus.

Introducción

El LES es una enfermedad autoinmune, sistémica, crónica¹, caracterizada por la presencia de complejos autoinmunes circulantes y depositados a nivel tisular (producto de una depuración defectuosa). Dichos complejos en acción conjunta con mecanismos efectoras de la inmunidad innata y adaptativa condicionan el inicio, mantenimiento y progresión de la inflamación tisular, así como del daño orgánico, en un tiempo de evolución variable. Estos efectoras, finalmente, determinarán la expresión de un fenotipo particular de la enfermedad según el órgano afectado^{2,3}.

De manera similar a lo que ocurre con otras enfermedades autoinmunes, el LES es una entidad de origen multicausal y de evolución fisiopatológica paso a paso en el que se produce una pérdida en la capacidad de reconocimiento de lo

propio y lo ajeno, y un desbalance entre fuerzas antagonistas: proinflamatorias y antiinflamatorias. Específicamente, esa pérdida de la tolerancia inmunológica es producto de una defectuosa interrelación entre la genética de un individuo susceptible (determinado por la presencia de polimorfismo genético y la variación raza-raza) y un disparo o factor desencadenante usualmente ambiental (ej. infección viral o parasitaria, radiación UV, toxinas), que condicionan la aparición de autoantígenos (ej. neoantígenos de cromatina por defecto de DNA-asa) que son reconocidos por células de la inmunidad innata y presentados a células efectoras de la inmunidad adaptativa responsables de producir autoanticuerpos. Finalmente, esa producción de complejos autoinmunes se traduce en inflamación aguda como crónica y daños tisular dependiente de complemento, citotoxicidad directa, estrés oxidativo, aumento en la permeabilidad vascular y difusión de citosinas y células efectoras al sitio de lesión³⁻⁵.

De manera más profunda, es necesario establecer que dentro del proceso inflamatorio tisular que se genera en el LES toman parte efectoras de la inmunidad innata como las células presentadoras de antígenos (profesionales: célula dendrítica mieloides y plasmocitoides, y no profesionales: macrófago, monocito) y de la inmunidad adaptativa como los linfocitos T y B, los últimos productores de autoanticuerpos y los primeros con funciones efectoras directas mediando procesos de citotoxicidad y funciones efectoras indirectas que incluyen la producción de citosinas proinflamatorias y moléculas quimioatrayentes, así como factores estimulantes de colonias que inducen proliferación, diferenciación y supervivencia de otros grupos celulares^{1,6,7}. Los doctores Robert Coffman y Timothy Mossmann⁸ lograron distinguir, en 1986, diferentes subgrupos de células T, lo anterior basados en la descripción diferencial de moléculas de superficie, perfil de citosinas y modos de operación; así introdujeron el paradigma de las células

T cooperadoras (del inglés helper) Th1 y Th2 que ha presidido nuestro conocimiento desde hace casi 20 años sobre la inmunidad mediada por células T. Las células Th1 son producto de la estimulación del IFN- γ e IL-12 sobre células CD4+ «naive», generando así un subgrupo de células T, principalmente productoras, IFN- γ como molécula maestra que orquesta la depuración de patógenos intracelulares. Por otra parte, la IL-4 inhibe la respuesta Th1 y favorece el inicio del programa de diferenciación de las células CD4+ «naive» hacia linfocitos Th2 responsables de la depuración de patógenos extracelulares, principalmente helmintos, así como también responsables de las reacciones de hipersensibilidad^{9,10}. A pesar de lo sólido de los anteriores conocimientos, el paradigma Th1/Th2 ha sido revisado y refutado por la descripción de un linaje celular único de células CD3+/CD4+ productoras esencialmente de citosina IL-17^{11,12}, dicho linaje denominado linfocitos Th17 ha sido implicado, debido a su alto potencial proinflamatorio, en la explicación de los mecanismos que subyacen a la depuración de microorganismos extracelulares (hongos, bacterias), así como se le ha implicado en entidades inflamatorias agudas como el síndrome coronario agudo¹³, e inflamatorias crónicas autoinmunes tales como esclerosis múltiple¹⁴, artritis reumatoide (AR)¹⁵, enfermedad inflamatoria intestinal¹⁶, espondilitis anquilosante¹⁷, artritis psoriásica^{18,19}, LES²⁰. Respecto a esta última haremos un especial énfasis partiendo de la explicación de los mecanismos (IL, factores de transcripción, estímulos y células efectoras) que determinan la diferenciación de una célula T CD4+ «naive» hacia linfocito Th17, continuando con la explicación del rol fisiopatológico (tipos celulares portadores de receptores para citosinas relacionadas con Th17) y concluyendo con la revisión de la actual evidencia de los estudios clínicos que apoyan y debaten el protagonismo de las citosinas relacionadas con Th17 como biomarcadores de actividad de la enfermedad en LES.

Diferenciación de linfocitos Th17

La linfopoyesis es un proceso finamente dirigido, dependiente de un conjunto de células precursoras pluripotenciales de la médula ósea, las cuales responden a nivel nuclear a señales procedentes de sus receptores de superficie, dicha respuesta nuclear implica la activación de una serie de factores de transcripción, responsables de la proliferación e inicio de diferenciación celular, evidenciado a través de la producción y expresión de proteínas marcadoras de superficie celular (ej. CD: clúster diferenciación) culpables de la especificidad de las poblaciones celulares. En los estadios iniciales de la diferenciación, las células precursoras pluripotenciales expresan en su superficie las proteínas Notch, que son proteínas que se escinden al contacto con su ligando; la porción intracelular de la proteína Notch se traslada al núcleo en donde en conjunto con el factor de transcripción GATA-3 definen que las células precursoras pluripotenciales sean encaminadas para formar precursores inmaduros de células T, dichos precursores inmaduros sufrirán 2 procesos, el primero, proliferación en un mecanismo dependiente de IL-7 producida por células estromales de la médula ósea y timo, y el segundo proceso tiene que ver con la adquisición de la primera cadena (cadena

β : célula T $\alpha\beta$ y cadena δ para las células T $\gamma\delta$) del receptor de célula T que determina la formación de un prerreceptor de célula T; la adquisición del prerreceptor de célula T y posteriormente receptor de célula T (del inglés *T complex receptor* [TCR]; conformado por ambas cadenas $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$, las cadenas subsidiarias ζ y correceptor CD3) garantiza la presencia de señales de supervivencia, proliferación y maduración continua; a su vez la adquisición paso a paso de cada uno de los componentes del «complejo receptor de célula T» sirven como puntos de chequeo para determinar qué células han fracasado en el evento de la diferenciación y deben ingresar en un programa de muerte celular programada ya que pueden acarrear en sí un potencial de futuros defectos en la inmunidad^{21,22}.

Las células T que adquieren su TCR, darán un paso adelante en el camino de la diferenciación cuando expresen de manera inespecífica y concomitante los correceptores CD4/CD8 y ganen, por lo tanto, el rótulo de células T doblemente positivas CD4+/CD8+. Luego, en un proceso restringido por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) se desarrollarán como linfocitos T CD4+ que interactúan exclusivamente con moléculas de MHC clase II, y como linfocitos T CD8+ (citotóxicos) que reconocen únicamente moléculas de MHC clase I²¹. Las células T CD4+ «naive» migran de la médula ósea o timo hacia los ganglios linfáticos donde son retenidas, posteriormente interactúan con células presentadoras de antígenos (APC) y dependiendo del estímulo recibido por ellas pueden diferenciarse en células Th1, células Th2 o linfocitos Th17. Específicamente, en lo que tiene que ver con la diferenciación y activación de la población Th17, es necesario indicar que todo el proceso empieza cuando las células dendríticas a través de sus receptores delectina-1 reconocen los β -glucanos de los hongos o a través de los receptores tipo Toll reconocen antígenos de superficie de bacterias Gram negativas (o de manera patológica autoantígenos); luego entonces fagocitan esos antígenos peptídicos, los procesan y en el retículo endoplasmático los acoplan a las moléculas del MHC clase II, las cuales, posteriormente, son trasladadas a la superficie de la célula dendrítica en donde este complejo antígeno-MHC interactúa con el complejo TCR de la célula CD4+ «naive» generándose así de este primer contacto la señal para proliferación y supervivencia de la célula T; luego se produce el contacto entre el receptor CD28 (constitutivo expresado de la célula T y los coestimuladores (expresados de manera inducible posterior a la unión MHC-TCR) B7-1 (CD80) o B7-2 (CD86) responsables de la segunda señal de activación, proliferación y supervivencia de la célula T. Después, en consecuencia al último evento mencionado, la célula T en proceso de activación expresa el CD40L (ligando) que se acopla con el CD40R (receptor) en la superficie de la APC concluyendo así esta sinapsis inmune y primer paso en el camino de activación y diferenciación a Th17²¹⁻²⁴.

La célula dendrítica produce las citosinas proinflamatorias IL-1 β e IL-6 las cuales en conjunto con el *transforming growth factor* (TGF) TGF- β (citosina pleiotrópica producida por múltiples linajes de leucocitos y células estromales) inician la diferenciación del linfocito Th17²³. La evidencia del papel fundamental de la IL-6 en la diferenciación de Th17 deriva de modelos experimentales murinos, en los cuales los ratones con mutación no codificante de los dos genes para IL-6, adquieren resistencia a desarrollar encefalomielite autoinmune y artritis inducida por colágeno, dos modelos in vitro

de enfermedad autoinmune desarrolladas a partir de linfocitos Th17²⁵. Explícitamente, la IL-6 se acopla a su receptor de membrana celular y favorece, por señales emitidas a través de segundos mensajeros, la activación del factor de transcripción STAT-3 (del inglés *señal de transducción y activación de la transcripción*) el cual se acopla y actúa en cooperación con los factores ROR γ t, ROR- α (miembros de la familia de receptores para el ácido retinoico), RUNX-1, IRF-4 para inducir la producción de las citosinas relacionadas con linfocitos Th17²⁵.

La evidencia de la acción del TGF- β deriva de estudios que han demostrado que el TGF- β , que por excelencia es una citosina antiinflamatoria, se hace proinflamatoria al coexistir y copresentarse con la IL-6, la cual modifica el programa transcripcional del TGF- β . En modelos experimentales se demostró que cuando la célula T CD4+ es expuesta en un ambiente exclusivo a TGF- β , este último induce la expresión del gen FoxP3 que es el factor de transcripción clave en la formación de linfocitos T reguladores (inhibidores de la inflamación y la autoinmunidad), sin embargo, en presencia de IL-6 se frena la producción de células T reguladoras y se inicia la generación de Th17. Muchos han sido los mecanismos de acción descritos para el TGF- β en la diferenciación de los linfocitos Th17: Primero, el TGF- β acoplado a sus receptores en la membrana celular estimula una vía de segundos mensajeros responsables de activar el factor de transcripción ROR γ t²⁶. Segundo, el TGF- β ejerce su acción de manera indirecta al inhibir la señal de las células Th1 y Th2 que normalmente frenan la diferenciación de Th17, específicamente TGF- β inhibe la producción de IFN- γ e IL-4²³. Finalmente, el TGF- β estimula la expresión del receptor para la IL-23 (IL-23R), citosina que es fundamental según modelos experimentales²⁷. La IL-23, descrita, por primera vez, por el doctor Oppman²⁸, es una citosina heterodimérica (producida por células del linaje mielóide: C. dendríticas y macrófagos) conformada por la proteína P19 exclusiva de IL-23 y la proteína P40 compartida con la IL-12, de estas 2 subunidades parece ser que el componente fisiopatológico fundamental es la proteína P19, según modelos experimentales de enfermedades autoinmunes que han demostrado que especie de murinas de autoinmunidad, contrario a lo que ocurre cuando la ausente es la proteína P40.

Se ha demostrado que el receptor para IL-23 (IL-23R) es expresado de manera preferencial en los linfocitos Th17 maduros (células efectoras o células de memoria) y que este mismo está casi ausente en la célula cuando cursa en los estadios iniciales de la transición CD4+ «naive» a Th17, sugiriendo así que más que ser una citosina inductora de diferenciación, la IL-23 es una citosina promotora de proliferación y sobrevida en los linfocitos Th17²².

Anexo a lo anterior, otra citosina que cobra parte en el desarrollo y diferenciación de los linfocitos Th17 es la IL-21; citosina producida por los linfocitos Th17, es miembro de la familia de citosinas relacionadas con la IL-2 (demostrado en el hecho que receptores para IL-21 e IL-2 poseen una unidad α común), actúa por señales autocrinas y paracrinas²⁹. Los análisis de diferenciación de linfocitos Th17 carentes de IL-21R y los ensayos que han probado diferentes combinaciones de citosinas, que potencialmente expanden la población Th17, han servido como plataforma para demostrar que la IL-21 es necesaria para propagar la diferenciación de linfocitos Th17

y también han demostrado que la combinación TGF- β + IL-21 es suficiente y necesaria para producir diferenciación de células CD4+ «naive» hacia linfocitos Th17³⁰. La IL-21 es producida según el mecanismo ya descrito dependiente de IL-6, a su vez esta IL-21 de manera indirecta promueve el mantenimiento del fenotipo de Th17 a través del estímulo positivo sobre la síntesis y expresión del IL-23R; lo anterior confirmado por modelos experimentales murinos carentes de IL-21 y IL-21R que demostraban expresión disminuida de IL-23R.

Funciones de los linfocitos Th17 y citosinas relacionadas

IL-17: inicialmente llamada antígeno tipo 8 asociado a linfocitos T citotóxicos, fue secuenciada previa clonación y descrita a nivel murino por el doctor Rouvrie, en 1993³¹, posteriormente los doctores Fossiez y Djossou, en 1996, clonaron la contraparte humana y describieron que la misma es una glucoproteína de 155 aminoácidos producto del gen codificante localizado a nivel 2q31, dicha glucoproteína es secretada como homodímero o heterodímero (la primera biológicamente más activa que la segunda) por células T CD4+ activadas³². La IL-17 y su receptor IL-17R son inusuales y exclusivos, no comparten secuencias homólogas con otras citosinas. La IL-17 es una familia de citosinas relacionadas, conformada por 6 miembros con similitud estructural (contienen 4 residuos de cisteína altamente conservados), pero con divergencia en la secuencia peptídica en el extremo N-terminal, que permite distinguir varios miembros, designados con las letras A, B, C, D, E, F; la primera y la última, las de mayor homología, (50% identidad secuencia peptídica) son principalmente producidas por linfocitos Th17 y, a su vez, son los miembros directamente involucrados en el desarrollo fisiopatológico de entidades inflamatorias inmunomediadas, mientras que el resto son producidas por otros grupos celulares (células NK, células NKT, macrófagos, células T $\gamma\delta$, células T CD4-/CD8-, neutrófilos), algunas como la IL-17E hacen parte de la respuesta Th2, en tanto que el IL-17E hacen parte de la respuesta Th2, por ser caracterizadas^{22,23,33}. Todos los procesos biológicos inducidos por los miembros de la familia de IL-17 son ejercidos a través de los receptores para IL-17 (IL-17R) que son una familia de 5 miembros de proteínas de superficie celular, con características estructurales únicas que los diferencian de otros receptores. Designados por las letras A, B, C, D, E; de los cuales los más importantes son el IL-17RA (primer miembro descrito) y IL-17RC, que son capaces de formar por combinación un heterodímero funcional sobre el cual se acoplarán las IL-17A y F; como grupo los IL-17R ejercen su actividad a través de vías de señalización no compartidas con otras citosinas; específicamente el adaptador Act-1 (gen inductor actina tipo 1) acoplado al IL-17R realiza la ubiquitinación de TRAF-6 (factor tipo 6 asociado al receptor tumoral necrosis factor [TNF]) y este a su vez ubiquitina al TAK-1 (quinasa 1 asociada al TGF- β), el cual finalmente lleva a la activación de la vía canónica del NF- κ B^{34,35}.

La IL-17A e IL-17F están involucradas en procesos de inflamación donde la célula predominantemente es el neutrófilo, específicamente la citosina 17 se ha relacionado como citosina de respuesta a procesos infecciosos por microorganismos

extracelulares, procesos inflamatorios crónicos de autoinmunidad, reacciones de hipersensibilidad (asma), respuesta antitumoral²². Los blancos celulares de la IL-17 incluyen: fibroblastos, células epiteliales (endotelio y mucosas), células dendríticas, macrófagos, osteoblastos, condrocitos y linfocitos B. En dichos objetivos celulares la IL-17 ejerce su acción regulando la alta expresión de factores quimioatrayentes CXCL (quimioquina ligando motivo C-X-C) y CCL (quimioquina ligando motivo C-C), citosinas proinflamatorias, metaloproteinasas de matriz (MMP), TNF- α y factor estimulante de colonias granulocito macrófago GM-CSF³⁶. Evidencia de lo anterior deriva de ensayos de microarreglo enzimático que han demostrado: 1) fibroblastos, la IL-17 aumenta la expresión IL-6, quimioquinas, factores de crecimiento y MMP que en conjunto inducen la destrucción de matrix extracelular, relacionada con procesos como esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn. 2) Macrófago y célula dendrítica induce aumento en la producción y liberación de IL-1 β , TNF- α , IL-6 y proteína C reactiva, cuyo efecto biológico final es la inflamación en condiciones como la infección, psoriasis y enfermedad injerto contra huésped. 3) Célula endotelial aumenta la liberación de IL-6, MMP responsables de la activación vascular y como consecuencia aparición de fenómenos de aterosclerosis, trombosis y lesión tisular por reperfusión. 4) Osteoblastos y condrocitos estimulan la expresión de RANK que es el receptor para RANKL, por medio de la interacción RANK-RANKL los osteoblastos se activan e inducen la osteoclastogénesis responsable de la reabsorción ósea y daño de cartílago en entidades como AR, enfermedad periodontal y la pérdida de prótesis^{12,23}.

IL-22: miembro de la familia de citosinas relacionadas con la IL-10, producida por linfocitos Th17, NK-22, células inductoras de tejido linfoide (LTi), células epiteliales. Su acción es ejercida por medio de su receptor IL-22R (complejo heterodimérico IL-22RA1/IL-10R2), específicamente la interacción IL-22/IL-22R activa varias vías de transducción de señales dependientes de tirosina quinasa (Jak1, Tyk2, MAP quinasa, ERK1/2) que concluye en la activación del factor de transcripción STAT3 y luego la expresión de genes relacionados. Fisiológicamente la IL-22 promueve la respuesta epitelial reparativa y de defensa por mucosas a través de la inducción de citosinas, quimioquinas, proteínas de fase aguda, β -defensinas y lipocalinas. Actualmente, no está claro si existe y de existir cuál sería el potencial rol patogénico de la IL-22 en enfermedades autoinmunes como la AR o la enfermedad inflamatoria intestinal^{21,37}.

IL-21: producida por linfocitos Th17, NK, NKT y Th17, la IL-21 es un miembro de la familia de citosinas relacionadas con la IL-2, ejerce su acción por medio de su receptor que comparte a nivel de la cadena α homología estructural con el receptor para la IL-2. IL-21 es una citosina pleiotrópica que induce una variedad de funciones en las células T CD4+, CD8+ y linfocitos B. Funcionando de manera autocrina la IL-21 es responsable de inducir de novo y de amplificar la diferenciación de los linfocitos Th17 en caso de ausencia de la señal IL-6; así mismo es responsable de afianzar su fenotipo estimulando la expresión del IL-23R que, como se mencionó, es básico en la sobrevivencia de este linaje de linfocitos T. IL-21 ejerce una acción dual en la maduración de los linfocitos B. Primero activa la vía de JAK-STAT requerida para la formación de células T helper

foliculares (T helper foliculares: subgrupo de células T retenidas en el ganglio linfático, imprescindibles en la maduración del linfocito B, surgen a partir de células CD4+ «naive» que ingresan al ganglio linfático), y segundo la IL-21 estimula la formación de centros germinales en órganos linfoides a través del control de la expresión de Bcl-6, el cual regula la sobrevivencia y activación de linfocitos B^{22,30,37}.

Papel fisiopatológico de los linfocitos Th17 y citosinas relacionadas en el LES

Múltiples estudios en modelos murinos y humanos han contribuido al entendimiento de las vías fisiopatológicas implicadas en el desarrollo del LES. Una de esas, de reciente descripción, es la vía del linfocito Th17 e IL-17A/IL-17F. La evidencia del rol fisiopatológico de la IL-17 surge de estudios que han evidenciado que la producción de la IL-17 está anormalmente elevada en pacientes con LES, según queda demostrado por los niveles aumentados en suero de dicha citosina cuando se comparan pacientes con LES vs. controles saludables, emparejados por edad y género³⁸⁻⁴⁰. Adicionalmente, la frecuencia de células T productoras de IL-17 está incrementada en la sangre periférica de pacientes con LES⁴¹. Respecto a los modelos murinos de laboratorio vale la pena mencionar algunos relevantes, por ejemplo el BXD2 es una cepa híbrida de ratones que desarrollan un síndrome similar al lupus, en una forma dependiente de la edad, este modelo demostró presencia de anticuerpos anti-DNA circulantes, antihistona, esplenomegalia, nefritis, artritis erosiva e incremento en la frecuencia de linfocitos Th17 circulantes en sangre periférica y depositados a nivel de órganos blanco, lo que se tradujo en aumento en los niveles circulantes y tisulares de IL-17⁴². MRL/lpr es un modelo clásico de lupus espontáneo, caracterizado por la producción de autoanticuerpos, desarrollo de glomerulonefritis y acumulación de células T CD4/CD8-/- y linfocitos Th17, dichas células dependientes de la señal de sobrevivencia de IL-23 fueron capaces de producir un inmunofluorescencia e inmunohistoquímica, infiltran el riñón e inducen glomerulonefritis; conforme se incrementa la expresión de IL-17 de manera proporcional se incrementa el daño renal mediado por complemento⁴³.

La capacidad de inducir inflamación local (órganos blanco: riñón, piel) y dirigir la respuesta de los linfocitos B es lo que ha permitido postular el papel fisiopatológico de la IL-17 en el LES. Puntualmente, las citosinas relacionadas 17A y 17F son citosinas con potente capacidad de inducir inflamación tisular por medio de la secreción de quimioquinas como la proteína-1 quimioatrayente de monocitos, proteína alfa onco-génica relacionada con el crecimiento, IL-8, IL-9, CCL2, CCL3, IL-1 β , GM-CSF las cuales en su conjunto son responsables de la proliferación, maduración y reclutamiento de neutrófilos y monocitos³⁷. La IL-17A también facilita la activación e infiltración de más células T en los tejidos inflamados por medio de la regulación al alza de la expresión de la molécula-1 de adhesión intracelular (ICAM-1)⁴⁴. En conjunto a lo anterior la IL-17 induce daño tisular regulando positivamente la expresión de metaloproteinasas de matrix (MMP-1, MMP-3, MMP-9, MMP-13) y estimulando a la célula dendrítica y al macrófago

para que aumenten la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α . La IL-17, además de actuar como un mediador de la inflamación, también actúa como un regulador directo de la función de linfocitos B, específicamente esta citosina promueve la supervivencia del linfocito B a través del NF- κ B y el factor activador de linfocitos B (BAFF), también altera la delección de clones de linfocitos B autorreactivos, rompe con el programa de muerte celular programada del linfocito B y favorece la diferenciación del linfocito B hacia célula plasmática. Todo lo anterior redundando en el aumento de la producción de autoanticuerpos, formación de centros germinales y retención de linfocitos B autorreactivos en los órganos blanco^{22,37}.

Papel de la citosina Th17 como biomarcador de actividad de la enfermedad en pacientes con LES

Como se mencionó previamente, existe clara evidencia del rol fisiopatológico que en el LES desempeñan la IL-17 y las células que producen esta; sin embargo, basados en la revisión de la literatura, no se encuentra un acuerdo respecto al papel de la IL-17 como biomarcador de actividad de la enfermedad en LES, lo anterior en razón a la divergencia en los resultados encontrados en estudios que han abordado dicho interrogante. A continuación presentamos un resumen de los principales artículos a favor y en contra de la utilidad de dicha citosina.

Chen et al., de la División de Alergología, Inmunología y Reumatología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Yang Ming de Taiwán, realizaron en el 2012 un estudio observacional en 24 pacientes con nefritis lúpica (17 clase IV y 7 clase V) y 12 controles con nefropatía de cambios mínimos, dicho estudio tenía por objetivos 1) cuantificar la frecuencia de células Th 17 en sangre periférica y citosinas relacionadas en cada uno de los grupos de estudio y 2) medir la concentración IL relacionada con Th17 a nivel glomerular. Usando citometría de flujo se realizó la medida de la frecuencia de células Th-17 en sangre periférica y por técnica de ELISA se midió la concentración de citosinas relacionadas a Th17; también por inmunohistoquímica se valoró la expresión glomerular de citosinas relacionadas a Th17. Los autores encontraron: 1) la frecuencia de linfocitos Th17 en sangre periférica era significativamente mayor en los pacientes con LES 0,68% vs. controles 0,12%; 2) diferencia estadísticamente significativa entre la concentración de IL-17 en pacientes con LES en comparación con los controles (7,26 pg/ml vs. 0,82 pg/ml $p < 0,001$); 3) la frecuencia de linfocitos Th17 en sangre periférica se correlacionó positivamente con el SLEDAI, SLEDAI renal e índice de actividad histológica; 4) niveles significativamente más altos de IL-17 a nivel glomerular fueron encontrados en nefritis lúpica IV vs. controles saludables o nefropatía de cambios mínimos; 5) los niveles de IL-17 se correlacionaron positivamente con SLEDAI renal e índice de actividad histológica⁴⁵.

En el 2000, Wong et al., en la División de Patología del Hospital Universitario de Hong Kong Prince of Wales, realizaron un estudio con 36 pacientes chinos con LES (según criterios ACR 1982) y con 18 controles sanos (emparejados por edad y sexo), dicho estudio tenía por objetivos medir

comparativamente los niveles de IL-17, 12 y 18 entre los grupos de estudio, así como medir y evaluar la asociación entre la relación de IL-17/IL-4, IL-18/IL-4, IL-12/IL-4 con el SLEDAI; para ello tomaron 20 ml de sangre periférica (mononucleares sangre periférica) de cada uno de los participantes, posteriormente congelaron la muestra a -70 °C para almacenaje y una vez se ejecutó la parte experimental midieron por ELISA las concentraciones séricas de IL-17, IL-18, IL-4, IL-6. Reportaron en sus resultados que la concentración de IL-17 fue significativamente más alta entre los pacientes con lupus comparados con los controles (76,5+/-45,7 vs. 37,6+/-35,3 (pg/ml) $P < 0,002$), sin embargo, no encontraron que la relación entre IL-17/IL-4 tuviera una buena correlación con la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI ($r < 0,047$, valor $P < 0,777$)³⁸.

En el 2008 se realiza otro trabajo por parte de Wong et al., en el cual tomaron 80 pacientes chinos (78 mujeres y 2 hombres) con LES según criterios del ACR 1982, los dividieron en pacientes LES con compromiso renal (RSLE 40) y LES sin compromiso renal (SLE 40) y los compararon con 46 controles saludables, el estudio buscó: 1) medir comparativamente el número de célula Th-17 circulantes; 2) medir la producción de IL-17 por células mononucleares de sangre periférica (PBMC) estimuladas con anti-CD3 y anti-CD28 y así mismo medir la producción IL-17 por células Th-17; 3) examinar el significado clínico de la medida de la concentración de la IL-17. Midieron y definieron actividad de la enfermedad por SLEDAI (> 6 : actividad). Para la ejecución de la parte técnica del estudio tomaron 20 ml de sangre periférica recogidos en tubos que contenían EDTA, luego máximo una hora después las PBMC eran separadas de la sangre total y cultivadas con anti-CD3, anti-CD28 e IL-23/18 por un espacio de 24 horas a 37 °C, finalmente, de dicho cultivo celular se obtenía un sobrenadante libre de células que era almacenado para posterior medida de citosinas por técnica ELISA. Encontraron que: 1) los niveles de IL-17 fueron mayores en los pacientes con RSLE (22,44 pg/mL + - 21,37-25,14) y SLE (25,14 pg/mL + - 22,79-30,36) vs. controles saludables IL-17 (6,55 pg/mL + - 5,69-7,89) y 2) los niveles de IL-17 se correlacionaron positivamente con la actividad de la enfermedad medida por SLEDAI (r Pearson 0,359, $P < 0,022$)⁴⁶.

En el 2013 el grupo del doctor Enass A. Elewa, de la Universidad de Zagazig, en Egipto, publicó un estudio analítico observacional que tenía por objetivos: 1.) establecer la correlación entre el nivel de citosinas proinflamatorias (IL-4, IL-17) y actividad de la enfermedad en LES medida por SLEDAI, y 2) establecer si dichas citosinas podían utilizarse como biomarcadores de actividad renal. Para ello tomaron 40 pacientes con LES y los compararon con 30 controles (individuos aparentemente saludables) emparejados, trabajaron con el suero de cada paciente obtenido a partir de sangre periférica y midieron la concentración de citosinas por medio de ELISA. En este estudio se observó que: 1) existían diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de IL-17 en pacientes con LES vs. controles (37 ng/L (0,5-102) vs. 6,75 ng/L (0,5-14) $P < 0,00$) y 2) existía una correlación positiva entre los niveles de IL-17 y puntaje SLEDAI, de lo cual se logró establecer el siguiente rendimiento operativo: IL-17 ($> 11,5$ [punto de corte]) S: 77,5% E: 83,3% PPV: 86,1 NPV: 73,5% AUC 0,811 IC 95%: 0,701-0,922 $< 0,05$ ⁴⁷.

Xue-Fei Zhao et al., pertenecientes a los Departamentos de Bioestadística - Salud Pública y Reumatología del

Hospital Universitario de Anhui, en la República China, realizaron un estudio observacional que buscaba medir los niveles séricos de IL-17 y su asociación con las manifestaciones clínicas y actividad de la enfermedad; para ello escogieron 57 pacientes con diagnóstico de LES (según criterios ACR 1982) que servían como casos (55 M y 2 H) y 30 controles saludables (29 M y 1 H), estratificaron dicha población según el compromiso renal; de cada paciente tomaron 5 ml de sangre periférica la cual centrifugaban y posteriormente guardaban el suero a -80°C hasta realizar la prueba, finalmente midieron los niveles de IL-17 por medio de ELISA. Los autores encontraron que: 1) los niveles de IL-17 estuvieron significativamente elevados en pacientes con LES en comparación con los controles (LES sin nefritis lúpica $24,70\text{ pg/mL} \pm 8,43$ vs. control $16,98\text{ pg/mL} \pm 5,98$ P 0,002, y LES con nefritis lúpica $22,41\text{ pg/mL} \pm 9,64$ vs. control $16,98\text{ pg/mL} \pm 5,98$ P 0,002); 2) no se evidenció una asociación entre los niveles de IL-17 y los parámetros paraclínicos y clínicos que conforman el SLEDAI (tablas 2 y 3 del artículo original); 3) no se encontraron diferencias en los niveles de IL-17 entre los pacientes con LES con nefritis vs. LES sin nefritis y 4) no existieron diferencias en los niveles de IL-17 entre los pacientes con menor actividad vs. mayor actividad⁴⁸.

En la Universidad Pública de Monash, Australia, en el 2013 los doctores Fabien B Vincent y Melissa Northcott realizaron un estudio observacional prospectivo en el que buscaban examinar si existía asociación entre la concentración sérica de IL-17 y la expresión de la enfermedad en términos de actividad medida por el SLEDAI-2k/2000 (corresponde a una modificación del SLEDAI original, empleado solo en ensayos clínicos sobre pronóstico del LES). Para ello incluyeron en su estudio pacientes mayores de 18 años que cumplían con los criterios ACR 1982 para LES, los pacientes fueron reclutados entre mayo de 2007 y junio de 2009. Inicialmente se incluyeron 98 pacientes con LES (39 asiáticos y 57 caucásicos), de los 98 pacientes iniciales 75 fueron seguidos longitudinalmente (en promedio 3 visitas [2-10]) cada una en promedio cada 12 semanas, de tal manera que contando desde el inicio del estudio se lograron recolectar 343 sueros. Se encontró que las medidas séricas de IL-17 no se correlacionaron con las medidas STD (SLEDAI-2k, anti-DNAs, PCR, VSG) de actividad de la enfermedad y que al separar por categorías de actividad según SLEDAI-2k (<4: inactivo; >4 pero <8: actividad leve; >8, 12,16 o 18: actividad alta) no se encontraron diferencias entre los niveles de IL-17, y 3. No se encontró asociación entre la variación ($\Delta = \text{Delta}$) de los niveles IL-17 y el Δ de la actividad de la enfermedad durante el periodo de seguimiento⁴⁹.

Los doctores Cheng, Guo, et al., de los Departamentos de Neumología, Reumatología e Inmunología del Hospital Changzheng en Shanghai, China, llevaron a cabo un estudio clínico observacional que buscaba analizar el perfil de citosinas plasmáticas relacionadas con células Th-17. Reclutaron 45 pacientes (22 M y 23 H) y 32 controles saludables, midieron niveles de citosinas por técnica de ELISA y definieron actividad de la enfermedad como un SLEDAI >6. Los hallazgos fueron los siguientes: 1) los niveles de IL-17 fueron mayores en pacientes con LES activo vs. controles ($79,0\text{ pg/ml}$ (25,4-454,6) vs. $36,4\text{ pg/ml}$ (15,7-338,2); P <0,001) así como también lo fueron los niveles de IL-17 en pacientes con LES no activo vs. controles ($77,8\text{ pg/ml}$ (27,5-487,6) vs. $36,4\text{ pg/ml}$ (15,7-338,2);

P <0,01), sin embargo, en la comparación directa entre activos y no activos no existieron diferencias estadísticamente significativas. 2) Existe una correlación positiva leve y además sin significación estadística entre IL-17 y SLEDAI. De esta manera los autores señalan que los niveles aumentados IL-17, IL-23 y disminuidos IL-22 sugieren un papel fisiopatológico para estas IL en LES, pero sin que aún quede aclarado el papel que las IL-17 y 23 puedan tener como biomarcadores de la actividad de la enfermedad⁵⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, Meroni PL. Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;10(1):3-7.
- Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-21.
- Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L, et al. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimm Rev.* 2013;12(4):523-36.
- D'Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2007;369(9561):587-96.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39.
- Bluestone JA, Mackay CR, O'Shea JJ, Stockinger B. The functional plasticity of T cell subsets. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(11):811-6.
- Liu Z, Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med.* 2012;18(6):871-82.
- Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *JT Annu Rev Immunol.* 1989;7:145-73.
- Hsieh CS, Macatonia SE, Tripp CS, Wolf SF, O'Garra A, Murphy KM. Development of TH1 CD4+ T cells through IL-12 produced by Listeria-induced macrophages. *Science (New York, NY).* 1993;260(5107):547-9.
- Ansel KM, Djuretic I, Tanasa B, Rao A. Regulation of Th2 differentiation and Il4 locus accessibility. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:607-56.
- Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol.* 2007;19(6):652-7.
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517.
- Cheng X, Yu X, Ding YJ, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol.* 2008;127(1):89-97.
- Wang X, Ma C, Wu J, Zhu J. Roles of T helper 17 cells and interleukin-17 in neuroautoimmune diseases with emphasis on multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome as well as their animal models. *J Neurosci Res.* 2013;91(7):871-81.
- Azizi G, Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 Cells in Immunopathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(3):243-53.
- Siakavellas SI, Bamias G. Role of the IL-23/IL-17 axis in Crohn's disease. *Discov Med.* 2012;14(77):253-62.
- Smith JA, Colbert RA. Review The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(2):231-41.

18. Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunol.* 2014;141(2):133-42.
19. Suzuki E, Mellins ED, Gershwin ME, Nestle FO, Adamopoulos IE. The IL-23/IL-17 axis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):496-502.
20. Garrett-Sinha LA, John S, Gaffen SL. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(5):519-25.
21. Abul K, Abbas AHL, Shiv Pillai. En: Saunders E, editor. *Cellular and molecular immunology.* 7.^a ed. California: San Francisco; 2012. p. 173-201.
22. Jiang S. *TH17 Cells in health and disease.* New York: Springer Science+Business Media; 2011. p. 3-26.
23. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Eng J Med.* 2009;361(9):888-98.
24. Huang G, Wang Y, Chi H. Regulation of TH17 cell differentiation by innate immune signals. *Cell Mol Immunol.* 2012;9(4):287-95.
25. Nalbandian A, Crispin JC, Tsokos GC. Interleukin-17 and rheumatoid lupus erythematosus: current concepts. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;157(2):209-15.
26. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature.* 2006;441(7090):231-4.
27. McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, Laurence A, Joyce-Shaikh B, Blumenschein WM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells in vivo. *Nat Immunol.* 2009;10(3):314-24.
28. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000;13(5):715-25.
29. Nurieva R, Yang XO, Martínez G, Zhang Y, Panopoulos AD, Ma L, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature.* 2007;448(7152):480-3.
30. Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, Hastings WD, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature.* 2008;454(7202):350-2.
31. Rouvier E, Luciani MF, Mattei 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.
32. 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(6):2593-603.
33. Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:821-52.
34. Martin JC, Baeten DL, Josien R. Emerging role of IL-17 and Th17 cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol.* 2014;154(1):1-12.
35. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(8):556-67.
36. Zhu S, Qian Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential. *Clin Sci (London, England: 1979).* 2012;122(11):487-511.
37. Perry D, Peck AB, Carcamo WC, Morel L, Nguyen CQ. The current concept of T (h) 17 cells and their expanding role in systemic lupus erythematosus. *Arthritis.* 2011;2011:810649.
38. 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.
39. Tanasescu C, Balanescu E, Balanescu P, Olteanu R, Badea C, Grancea C, et al. IL-17 in cutaneous lupus erythematosus. *Eur J Intern Med.* 2010;21(3):202-7.
40. 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.
41. Crispin 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. Hsu HC, Yang P, Wang J, Wu Q, Myers R, Chen J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol.* 2008;9(2):166-75.
43. Zhang Z, Kytтарis VC, Tsokos GC. The role of IL-23/IL-17 axis in lupus nephritis. *J Immunol.* 2009;183(5):3160-9.
44. Apostolidis SA, Crispin JC, Tsokos G.C.I.L-17-producing T cells in lupus nephritis. *Lupus.* 2011;20(2):120-4.
45. Chen DY, Chen YM, Wen MC, Hsieh TY, Hung YK, Lan JL. The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis. *Lupus.* 2012;21(13):1385-96.
46. 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.
47. Elewa EA, Zakaria O, Mohamed EI, Boghdadi G. The role of interleukins 4, 17 and interferon gamma as biomarkers in patients with Systemic Lupus Erythematosus and their correlation with disease activity. *Egypt Rheumatol.* 2014;36(1):21-7.
48. 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.
49. 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.
50. Cheng F, Guo Z, Xu H, Yan D, Li Q. Decreased plasma IL22 levels, but not increased IL17 and IL23 levels, correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(4):604-6.