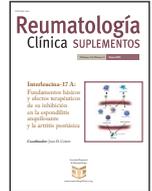


Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



BLOQUE 1

Introducción a la interleucina-17

Juan D. Cañete

Unidad de Artritis, Servicio de Reumatología, Hospital Clínic, Barcelona, España

RESUMEN

Palabras clave:

Familia de citocinas IL-17
Receptores de IL-17
Eje de citocinas IL-23/IL-17
Espondiloartritis
Artritis psoriásica
Patogénesis

El descubrimiento y la caracterización de la interleucina (IL)-23 han completado nuestra comprensión sobre la diferenciación de las células T efectoras y su papel en la inmunología e inmunopatología de la respuesta inmune. La IL-23 es responsable de la supervivencia y patogenicidad de las células T efectoras, denominadas T *helper* 17 (Th17), que producen la familia de citocinas IL-17. Estas citocinas tienen receptores específicos (IL-17R) a través de los que activan múltiples factores de la transcripción, como el NF- κ B, que se caracterizan por la inducción de genes intensamente proinflamatorios y el reclutamiento de neutrófilos. Los dominios SEF/IL-17R (SEFIR), que contienen el adaptador Act1 y forman parte de la estructura de los receptores IL-17R, son los responsables de que la señalización de la IL-17 se parezca más a la de las citocinas innatas (IL-1 β , *toll-like receptor*) que a la de las citocinas producidas por las células Th1 o Th2, que señalizan a través de la vía JAK-STAT. Por ello, las células Th17 son un puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Además de las células Th17, existe una gran variedad de células del sistema inmune innato que producen IL-17, y dicha variedad es más evidente en los tejidos afectados de las espondiloartritis. Durante los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento del eje IL-23/IL-17, que se ha comprobado que tiene un papel muy relevante en la fisiopatología de las espondiloartritis y la artritis psoriásica. Como consecuencia de ello, se han desarrollado diferentes estrategias terapéuticas que han resultado en nuevos tratamientos eficaces y seguros para los pacientes. A continuación se revisan los aspectos estructurales y funcionales de esta familia de citocinas.

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

Introduction to interleukin-17

ABSTRACT

Keywords:

Interleukin-17 cytokine family
Interleukin-17 receptors
IL-23/IL-17 cytokine axis
Spondyloarthritis
Psoriatic arthritis
Pathogenesis

The discovery and characterization of interleukin (IL)-23 have completed our understanding of the differentiation of effector T cells and their role in the immunology and immunopathology of the immune response. Interleukin-23 is responsible for the survival and pathogenicity of effector T cells, referred to as T helper 17 (Th17), which produce the IL-17 cytokine family. These cytokines have specific receptors (IL-17R), through which they activate a number of transcription factors, such as NF- κ B, which are characterized by the induction of intensely proinflammatory genes and neutrophil recruitment. The SEF/IL-17R (SEFIR) domains, which contain the adaptor Act1, and form part of the structure of IL-17R, are responsible for the fact that IL-17 signaling seems to be more like that of innate cytokines (IL-1 β , *toll-like receptor*) than to that of cytokines produced by Th1 or Th2 cells, which signal through the JAK-STAT pathway. Thus, Th17 cells are a bridge between innate immunity and adaptive immunity. Aside from Th17 cells, there is a large variety of cells from the innate immune system that produce IL-17, and this variety is more evident in tissues affected by spondyloarthritis. In recent years, there have been important advances in our knowledge of the IL-23/IL-17 axis, which has been found to have a highly relevant role in the pathophysiology of spondyloarthritis and psoriatic arthritis. As a consequence, a number of therapeutic strategies have been developed that have resulted in new effective and safe treatments for patients. We review the structural and functional aspects of this cytokine family.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

La familia de citocinas IL-17

El descubrimiento y caracterización funcional de las interleucinas (IL)-23 e IL-17 condujo a la identificación de una nueva clase de células T efectoras, denominadas T *helper* 17 (Th17), y determinó un cambio del paradigma que había dominado la inmunología durante 2 décadas¹. Previamente a este evento, se habían definido 2 subtipos de células Th efectoras caracterizados por la secreción de citocinas específicas: Th1, que producen interferón gamma (IFN- γ) y son responsables de la inmunidad en las infecciones intracelulares, y Th2, que producen IL-4 e IL-5 y son responsables de la defensa frente a los parásitos extracelulares. El desequilibrio entre las citocinas producidas por estos 2 subtipos celulares se propugnaba como el responsable de las enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por el sistema inmune². Las células Th17 producen IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-26, además de otras citocinas, y participan en el control de las infecciones extracelulares. Hay que resaltar, sin embargo, que existen interrelaciones y plasticidad entre los distintos subtipos de células T, lo que explica el cambio de un subtipo a otro (p. ej., de células T reguladoras [Treg] a Th17) y la existencia de células T que expresan citocinas pertenecientes a varios subtipos (p. ej., células T que secretan IL-17 e IFN- γ)³. El llamado eje de citocinas IL-23/IL-17 ha resultado ser fundamental para entender la fisiopatología de la psoriasis, la artritis psoriásica (APs) y la espondiloartritis axial, y se ha convertido en una diana terapéutica en estas enfermedades⁴.

La familia de la IL-17 está formada por varios miembros, entre los que destacan la IL-17A, la primera en ser identificada y la más estudiada, así como la IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (también llamada IL-25) e IL-17F. El hecho de que los homólogos de esta familia se conserven en muchas especies animales, incluyendo invertebrados, refleja su importancia evolutiva. Aunque sus fuentes celulares y patrones de expresión pueden variar entre distintos mamíferos, todos los componentes de la familia tienen actividades proinflamatorias. Los homólogos de la IL-17A comparten con ella entre el 16% (IL-17E) y el 50% (IL-17F) de la secuencia de aminoácidos⁵.

IL-17A e IL-17F

La IL-17A e IL-17F son las que tienen la mayor homología estructural de toda la familia y pueden ser secretadas como homodímeros (IL-17A/A; IL-17F/F) o heterodímeros (IL-17A/F) unidos por puentes disulfuro, que se forman a través de 4 residuos de cisteína conservados en su estructura. Además, comparten el mismo receptor y, probablemente, tienen actividades biológicas similares. Ambas citocinas están implicadas en el desarrollo de la inflamación y en la defensa del huésped frente a la infección por bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos (*Candida* spp.), induciendo la expresión de genes de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral [TNF, *tumor necrosis factor*], IL-1, IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*] y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos [GM-CSF, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*]), quimiocinas (CXCL1, CXCL5, IL-8, CCL2, CCL20 y CCL7), péptidos antimicrobianos (defensinas y proteínas S100) y metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP1, MMP3 y MMP13), en fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales. La IL-17A también induce la granulopoyesis y el reclutamiento de neutrófilos a los focos inflamatorios, así como moléculas de adhesión celular (ICAM-1) en queratinocitos y mediadores proinflamatorios como iNOS y COX-2 en condrocitos⁶.

La IL-17A e IL-17F señalizan a través de su unión a los receptores IL-17RA-IL-17RC, que se expresan en multitud de células diana, incluyendo fibroblastos, queratinocitos, células endoteliales, células epiteliales, condrocitos y osteoblastos. Basándose en estudios con modelos animales se ha propuesto que la IL-17A tiene un papel más importante en el desarrollo de respuestas inmunoinflamatorias que la IL-17F, puesto que la IL-17A induce respuestas de activación de

genes proinflamatorios, que son 10-30 veces más potentes que las de la IL-17F. Mientras tanto, los heterodímeros IL-17A/F tienen una potencia intermedia⁷⁻⁹.

Los modelos preclínicos de artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple (EM) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) han mostrado que estas citocinas están implicadas en su patogénesis. Sin embargo, hay estudios que sugieren que tanto la IL-17A como la IL-17F tienen funciones diferentes durante el desarrollo de enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune: la IL-17A tendría un papel más crítico en la AR y en la EM, mientras que la IL-17F tendría un papel más relevante en la patogénesis de la EII⁵. Estas evidencias están basadas, sin embargo, en modelos experimentales que no reflejan exactamente lo que ocurre en los humanos. Así, en ratones, la afinidad de la IL-17A por su receptor IL-17RA es superior a la de la IL-17F, mientras que el receptor IL-17RC tiene mayor afinidad por la IL-17F. Sin embargo, la IL-17F tiene una afinidad por IL-17RC similar a la de la IL-17A en humanos¹⁰. De hecho, un análisis cristalográfico por rayos X demuestra que el heterodímero IL-17A/IL-17F representa una citocina con 2 caras que mimetiza tanto IL-17A como IL-17F y forma un complejo con IL-17RA, donde IL-17A e IL-17F se unen con la misma afinidad a IL-17RA¹¹. Además, hay que tener en cuenta que la expresión de las subunidades IL-17RA e IL-17RC es recíproca y depende del tejido donde se exprese, siendo superior la expresión de IL-17RC que la de IL-17RA en las articulaciones¹⁰. Algunos estudios han encontrado más expresión de IL-17F que de IL-17A en el tejido y el líquido sinovial de la APs¹², pero son necesarios más estudios sobre la expresión relativa de IL-17A/A, A/F y F/F, y de las subunidades receptoras IL-17RA e IL-17RC en los diferentes tejidos, con el fin de conocer el papel de la IL-17A e IL-17F en las espondiloartritis.

IL-17B, IL-17C e IL-17D

Estas citocinas exhiben el mismo potencial que la IL-17A e IL-17F para inducir múltiples mediadores inflamatorios, pero sus estructuras y funciones en el sistema inmune son menos conocidas. Basándose en la comparación de secuencias con la IL-17A se ha propuesto que estas citocinas también forman dímeros, aunque los análisis bioquímicos de la IL-17B sugieren que los dímeros no se forman a través de puentes disulfuro¹³. La IL-17B se une a la subunidad receptora IL-17RB, y la IL-17C a la subunidad IL-17RE. Sin embargo, el receptor de la IL-17D no está bien definido. Todas estas citocinas inducen la expresión de genes que activan vías proinflamatorias similares, pero no se sabe si juegan algún papel en las espondiloartritis.

IL-17E

La IL-17E (o IL-25) es la que comparte menos homología con la IL-17A, lo que se refleja en sus diferentes funciones biológicas. Mientras que la IL-17A induce la expresión de citocinas y quimiocinas proinflamatorias con reclutamiento de neutrófilos, la IL-17E induce la respuesta de las células Th2, secretando citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13 que reclutan eosinófilos y contribuyen a la defensa del huésped frente a helmintos e infecciones por parásitos¹⁴. Su expresión excesiva en contextos patológicos potencia la inflamación alérgica. La IL-17E señaliza a través del complejo de receptores heterodiméricos IL-17RA e IL-17RB¹⁵ (fig. 1).

La señalización de IL-17 y la familia de receptores IL-17R

Los receptores que pertenecen a la familia IL-17R presentan características estructurales únicas y median la señalización de manera muy distinta a como lo hacen otros receptores de citocinas, particularmente los que están implicados en la inmunidad adaptativa⁶. Las citocinas que median la respuesta de las células Th1 y Th2 activan vías de señalización a través de las enzimas Janus cinasas (JAK)-STAT, mientras que la familia de citocinas IL-17 señalizan a través de una

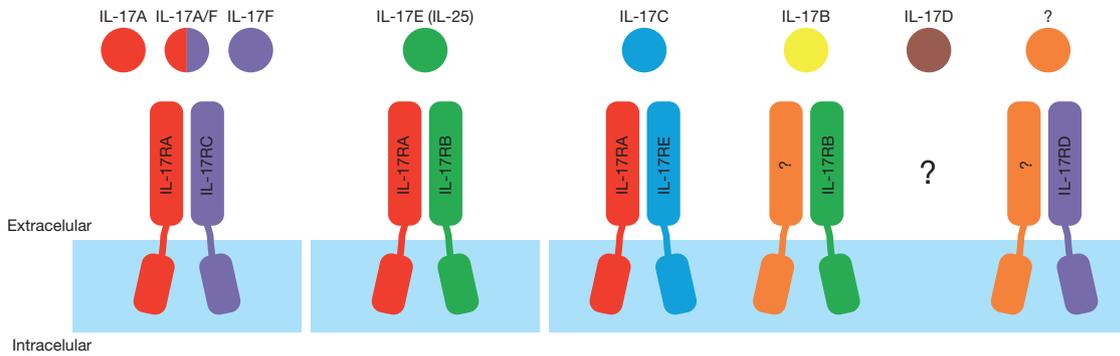


Figura 1. Familia de citocinas IL-17: ligandos y receptores.

vía distinta que depende del adaptador Act1 (contenido en el dominio de IL-17R) y que culmina en la activación de mediadores proinflamatorios, que suelen estar asociados con la señalización de la inmunidad innata, como NF-κB¹⁶. Así, las células Th17 promueven señales que son típicas de eventos inflamatorios tempranos y, en este sentido, actúan como un puente entre las respuestas inmunes innata y adaptativa⁶.

La familia IL-17R

Esta familia comprende 5 subunidades receptoras: IL-17RA, IL17-RB, IL-17RC, IL-17RD e IL-17RE, y muchos de sus genes se agrupan en el cromosoma 3 (*IL-17RB*, *IL-17RC*, *IL-17RD* e *IL-17RE*). Se trata de proteínas transmembrana que contienen dominios específicos y poseen entre 499 y 866 aminoácidos¹⁷. Estas subunidades de receptores tienen motivos estructurales conservados, que incluyen un dominio extracelular tipo fibronectina III y un dominio citoplasmático SEFIR¹⁸ (fig. 2).

IL-17RA

IL-17RA es el miembro con más longitud de esta familia de receptores y una subunidad de señalización que comparten, al menos, 4 ho-

mólogos de la IL-17. IL-17RA se une a la IL-17A y también a la IL-17F y es necesario para la transducción de la señal de la IL-17A, IL-17A-IL-17F e IL-17F, formando un complejo con IL-17RC para inducir las respuestas¹⁹. Se ha sugerido que IL-17RA también es un componente del receptor de la IL-17E (IL-17RB-IL-17RA) y que también se une con IL-17RD para formar un receptor del que se desconoce el ligando¹⁵.

IL-17RA se expresa de forma ubicua, aunque más intensamente en los tejidos hematopoyéticos, mientras que IL-17RC se expresa en células no inmunes. Sin embargo, en linfocitos, la IL-17A induce la expresión de solo un limitado número de genes, los cuales son diferentes de los que induce en otras células donde produce las principales respuestas biológicas, como las células epiteliales, endoteliales, fibroblastos, macrófagos y células dendríticas^{9,20}.

La IL-17A activa un programa de expresión génica intensamente proinflamatorio, que es típico del que inducen los receptores inmunes innatos, como los receptores de la IL-1 y los *toll-like-receptors* (TLR)²¹. Igual que estos receptores, IL-17RA activa NF-κB, un factor de transcripción que se caracteriza por su asociación a respuestas inflamatorias innatas. No obstante, los intermediarios de la señalización temprana a través de IL-17RA son distintos de los activadores clásicos de las respuestas inmunes innatas, pues la vía de activación de NF-κB no canónica, la que no depende de la fosforilación y degradación del

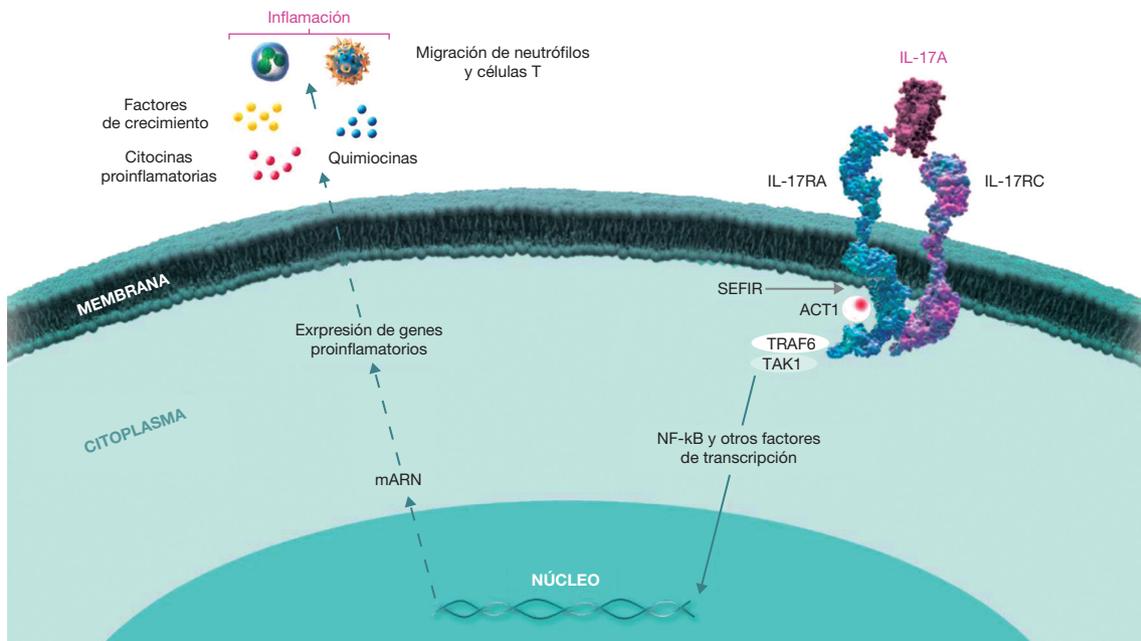


Figura 2. Unión de la IL-17A e IL-17F a su receptor. Representación esquemática del receptor IL-17R, con las subunidades IL-17RA e IL-17RC, que poseen dominios extracelulares (tipo fibronectina, no representado) e intracelulares, entre los que destaca el dominio SEF/IL17R (SEFIR). La señalización de la IL-17A/A, IL-17A/F o IL-17F/F produce la fosforilación del adaptador Act1, que inicia una cascada de eventos que culmina en la activación de NF-κB y la consiguiente producción de quimiocinas y citocinas proinflamatorias.

inhibidor de NF- κ B (I κ Ba), está muy poco implicada en la señalización de IL-17RA²².

Se han identificado varios dominios intracelulares en IL-17RA que son responsables de la activación de diferentes vías inflamatorias. La IL-17 señala a través de Act1, un adaptador contenido en el dominio SEFIR y que es necesario para el reclutamiento de *TNFR-associated factors* (TRAF) 6 y 3, que son esenciales para iniciar la cascada de activación de la vía NF- κ B. La IL-17 induce una fosforilación rápida de Act1 y activa la vía clásica de NF- κ B, aunque de forma modesta, además de otros factores de transcripción como I κ B y C/EBP, así como las cinasas MAPK y, posiblemente, fosfoinositol 3-cinasa (PI3K)^{4,23,24} (fig. 2).

Aunque las IL-17A, IL-17F e IL-17A/F tienen solo una actividad moderada de señalización, presentan una potente sinergia con TNF α , IFN- γ , IL-1 β y linfotóxina alfa (LT α), principalmente a través de la estabilización del ARN mensajero de ciertos genes diana de la IL-17. Por ejemplo, la IL-17 induce una baja transcripción de la IL-6 y CXCL1, pero la vida media de los transcritos resulta muy aumentada por la combinación de TNF α e IL-17. Así, a pesar de sus muchos paralelismos con la señalización de IL-1/TLR, IL-17R activa distintas vías mediadas a través de subdominios de receptores únicos, aunque quedan por dilucidar muchos de los eventos moleculares que gobiernan su compleja señalización^{6,18,23}.

Eje IL-23/IL-17

El descubrimiento de las células Th17, de los mecanismos de su diferenciación y proliferación, así como del patrón de citocinas que define a estas células, ha cambiado radicalmente la comprensión de la fisiopatología y el tratamiento de la psoriasis, la espondiloartritis axial y la APs. La aprobación de ustekinumab (anticuerpo monoclonal frente a la subunidad p40, compartida por la IL-23 e IL-12) y secukinumab (anticuerpo monoclonal frente a la IL-17A) para el tratamiento de la psoriasis, espondiloartritis (solo secukinumab) y APs se fundamenta en los exitosos resultados acumulados en los ensayos clínicos fase III. Sin embargo, el impulso para el desarrollo de esta vía como diana terapéutica se inició mucho antes, con estudios básicos en modelos animales, estudios genéticos en humanos y estudios traslacionales sobre su patogénesis^{17,25,26}.

El paradigma de enfermedad autoinmune dirigida por las células Th1 pareció confirmarse tras la mejoría de los animales tratados con anticuerpos frente a la subunidad p40 de la IL-12, citocina necesaria para la diferenciación de estas células. Sin embargo, esta idea se desmoronó al comprobar que la deficiencia de otras moléculas específicas de las células Th1, como el IFN- γ y la subunidad p35 de la IL-12, empeoraba la enfermedad. Un hecho fundamental para entender estos resultados contradictorios fue el descubrimiento de que la IL-12 comparte la subunidad p40 con otra citocina, la IL-23. El déficit de la subunidad p19 de la IL-23 impidió el desarrollo de encefalomielitis autoinmune experimental (EAE), un modelo de EM en ratones, por lo que se propuso que la IL-23 ejercía sus efectos, al menos en parte, a través de células T proinflamatorias que producen IL-17 (Th17)²⁷. En efecto, el bloqueo de la IL-17 mejoró la EAE y la artritis en modelos experimentales¹.

El desarrollo de las células Th17 consta de varias etapas. Las células T vírgenes, o inmaduras, son activadas por células dendríticas en presencia de TGF- β e IL-6 (o IL-1 β , IL-6 e IL-23) y expresan el receptor de IL-23 (IL-23R). La estimulación a través del receptor IL-23R y de las moléculas de señalización intracelular STAT3 y TYK2, inducen la expresión de ROR γ t, el factor de transcripción específico de la diferenciación hacia células Th17. Estas células secretan IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. La IL-21 amplifica y refuerza la estirpe Th17, y la IL-22 induce la producción de quimiocinas, citocinas y péptidos antimicrobianos que juegan un papel en la integridad de epitelios e intestino²⁸. La IL-23 es secretada predominantemente por macrófagos y células dendríticas, y es necesaria para conferir a las células Th17 su potencial patogénico^{29,30} (fig. 3).

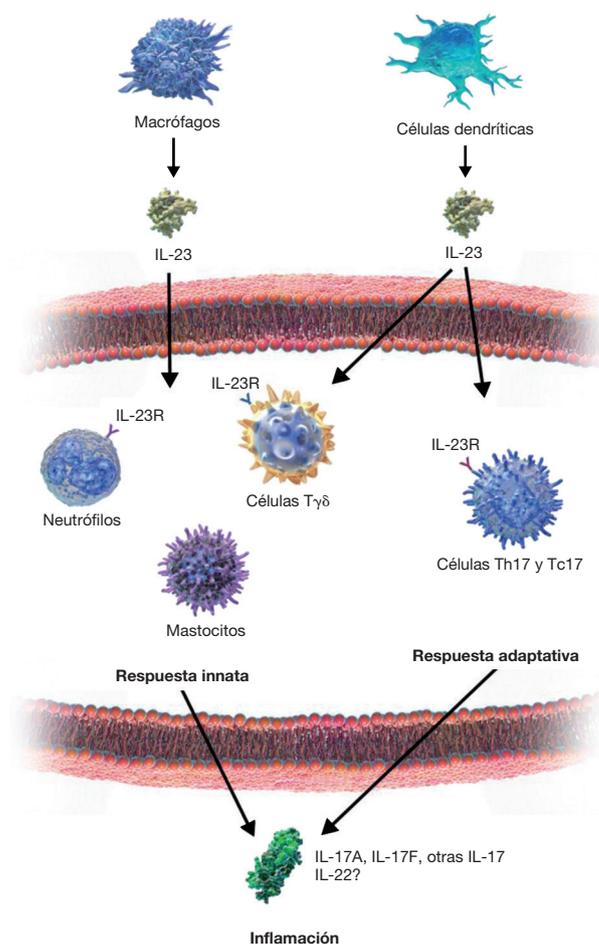


Figura 3. Esquema del eje de citocinas IL-23/IL-17. La citocina IL-23 se compone de 2 subunidades: p40, que comparte con la IL-12, y p19. Las células dendríticas y los macrófagos producen IL-23. La IL-23 es decisiva para el desarrollo de células T *helper* (h) o T citotóxicas (c) productoras de IL-17 y otras citocinas. Otras células linfoides del sistema innato y los neutrófilos tienen receptores de IL-23, que cuando se estimulan producen IL-17 y otras citocinas. Los mastocitos no poseen el receptor de la IL-23 y no sintetizan IL-17, sino que la captan del medio extracelular, la almacenan y la secretan biológicamente activa.

El eje IL-23/IL-17 en la patogénesis de las espondiloartritis

La primera indicación de que la IL-23 o la IL-17 podrían ser relevantes en la patogénesis de las espondiloartritis fue el hallazgo de una asociación entre la espondilitis anquilosante (EA) y un polimorfismo de un único nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en el receptor de la IL-23 (IL-23R). Posteriormente, los estudios de asociación del genoma completo (GWAS, *genome-wide association study*) han ampliado el número de genes asociados con la vía IL-23/IL-17, que incluyen citocinas y receptores de citocinas que regulan la diferenciación de células Th17, moléculas de señalización y otros receptores que promueven la vía IL-23/IL-17³¹. Algunas de estas asociaciones también se han confirmado en psoriasis, APs y enfermedad de Crohn^{32,33}. Estos datos confirman las bases genéticas de la interrelación clínica entre los distintos fenotipos clínicos que componen las espondiloartritis. Alrededor de la mitad de los pacientes con EA tienen inflamación intestinal subclínica y el 5-10% desarrolla EII. Entre el 10-25% de los pacientes con EA desarrolla psoriasis y alrededor del 30% de los pacientes con APs tiene inflamación axial. Se cree, por tanto, que el conocimiento de los genes que comparten y los genes que las diferencian podrían ayudar a entender la patogénesis de los distintos fenotipos clínicos de este grupo de enfermedades³⁴⁻³⁶.

Aunque los modelos experimentales se tratan ampliamente en el siguiente artículo de este monográfico, destacamos aquí el modelo

de ratón que demuestra que una sobreexpresión de IL-23 es suficiente para inducir manifestaciones específicas de espondiloartritis: entesitis, artritis, sacroileitis, neoformación ósea, psoriasis e inflamación de la raíz aórtica. Este estudio describe, por primera vez, la existencia de células linfoides innatas T (CD3+) sin marcadores de linfocitos colaboradores (CD4-) ni citotóxicos (CD8-), que expresan el receptor de la IL-23 y el factor de transcripción típico de las células Th17 (ROR γ t). Estas células residen en las entesitis y, tras ser estimuladas con IL-23, secretan IL-17A, IL-17F e IL-22, además de otras citocinas inflamatorias, que inducen los cambios patológicos. La IL-17 tendría en este modelo una relevancia en la inflamación y la erosión óseas, mientras que la IL-22 la tendría en la entesitis y la neoformación ósea. La neutralización de la IL-17 e IL-22 produjo una mejoría significativa en los animales, mientras que la inhibición del TNF α no modificó la enfermedad. Este modelo, dependiente de IL-23, parece recapitular las manifestaciones principales de las espondiloartritis³⁷. Recientemente se ha confirmado que en las entesitis humanas también reside una población de células linfoides innatas tipo 3 que produce IL-17 e IL-22 cuando es estimulada con IL-23 e IL-1 β y que, por tanto, tienen el potencial de participar en la patogénesis de las espondiloartritis³⁸. Los mismos investigadores han demostrado también que IL-22 regula la función de células madres mesenquimales, en un contexto inflamatorio, incluyendo la proliferación, migración y osteogénesis³⁹. Estos hallazgos abren nuevas vías para investigar la inflamación y la neoformación ósea en las espondiloartritis, así como el efecto de los inhibidores de IL-23 e IL-17 en el hueso.

A pesar de que todos los SNP que se asocian a la vía IL-23/IL-17 representan juntos menos del 5% de la heredabilidad de la EA, tanto en la EA como en la APs se ha identificado un aumento de células Th17 y de otros subtipos (T γ δ , *natural killer* [NK], etc.) productoras de IL-17 e IL-22 en sangre periférica. En tejidos humanos afectados de espondiloartritis e IIL, hay una gran diversidad de células del sistema inmune innato que secretan IL-17. El estudio de la sobreexpresión diferencial y la función de las citocinas IL-23/IL-17 en los diferentes tejidos implicados en las espondiloartritis (entesitis, articulaciones, hueso subcondral, piel, intestino, etc.) es una tarea imprescindible para comprender cómo se generan los diferentes fenotipos de la enfermedad y qué dianas terapéuticas son más específicas en cada fenotipo⁴⁰.

El linfocito TH17 y otras células productoras de IL-17

Además de las células Th17, otras células del sistema inmune innato, incluidas las células linfoides, pueden producir IL-17A e IL-17F bajo diferentes condiciones, y la mayoría de ellas es dependiente de IL-23. En sangre periférica de pacientes con EA se ha detectado un aumento de células T γ δ productoras de IL-17, pero no de células Th17²⁷. Las células T γ δ tienen un papel relevante en la inmunología de la mucosa intestinal, donde son importantes para la defensa del huésped, pero probablemente no participan en la inflamación mediada por el sistema inmune²⁹. Las células CD4+ productoras de IL-17 que expresan el receptor de tipo inmunoglobulínico de células NK también están aumentadas en la sangre de pacientes con EA. Estas células secretan IL-17 en respuesta a dímeros de HLA-B27 en la membrana celular de la célula presentadora de antígeno y también expresan el receptor de direccionamiento intestinal CCR9⁴¹.

En la membrana sinovial inflamada de la espondiloartritis y la APs, los mayores productores de IL-17 no son las células Th17, sino los mastocitos y los neutrófilos. En un estudio se mostró que ni los mastocitos ni la IL-17 disminuyeron tras el tratamiento con agentes anti-TNF α ⁴². Recientemente se ha demostrado que los mastocitos no poseen el receptor de la IL-23 y no sintetizan IL-17. Estas células captan de forma específica IL-17 del medio extracelular, la almacenan en gránulos y la secretan biológicamente activa tras ciertos estímulos aún no bien caracterizados. Se ha propuesto que los mastocitos, que son células centinelas en los epitelios, actuarían como moduladores

de la inflamación local capturando el exceso de IL-17 en el medio, para liberarlo en situaciones que requieran una respuesta inflamatoria rápida⁴³. Sin embargo, en las articulaciones facetarias vertebrales de la EA, los neutrófilos son las células que producen más IL-17⁴⁴ (fig. 3).

También se han aislado células linfoides innatas tipo 3 NKp44+ productoras de IL-17 e IL-22 en líquido articular e intestino de pacientes con EA, sugiriendo que estas células podrían ser el nexo patogénico entre articulación e intestino en esta enfermedad⁴⁵. En el líquido articular de pacientes con APs se ha encontrado un aumento de células T CD4+ (colaboradoras) y T CD8+ (citotóxicas) productoras de IL-17, pero solo el número de las células Tc17 se consiguió correlacionar con marcadores de inflamación, erosiones y actividad de la enfermedad⁴⁶.

Conclusiones

Aunque las células Th17 son el arquetipo de célula productora de la IL-17, muchas otras células del sistema inmune adaptativo e innato producen esta citocina. En los tejidos inflamados de la EA y la APs, las células Th17 son muy escasas y son las células linfoides innatas (T γ δ , NKp44, etc.), y sobre todo mastocitos y neutrófilos, los mayores productores de IL-17 en las espondiloartritis^{42,43}.

También hay que tener en cuenta que en ciertos tejidos la IL-17 requiere de la IL-23 para ser patogénica, así como que los mastocitos tienen grandes cantidades de IL-17 pero no poseen el receptor de la IL-23. Todo ello puede influir en la selección de terapias para neutralizar el eje IL-23/IL-17 en los diferentes fenotipos de las espondiloartritis.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios por asesorías o ponencias de Abbvie, Boehringer, Celgene, Janssen, Lilly y Novartis.

Bibliografía

1. Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-23 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015;21:719-29.
2. Steinman L. A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med.* 2007;13:139-45.
3. Basu R, Hatton RD, Weaver CT. The Th17 family: flexibility follows function. *Immunol Rev.* 2013;252:89-103.
4. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:585-600.
5. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011;34:149-62.
6. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:556-67.
7. Wright JF, Guo Y, Quazi A, Luxenberg DP, Bennett F, Ross JF, et al. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human CD4+ T cells. *J Biol Chem.* 2007;282:13447-55.
8. 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.
9. Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity.* 2009;30:108-19.
10. Kuestner RE, Taft DW, Haran A, Brandt CS, Brender T, Lum K, et al. Identification of the IL-17 receptor related molecule IL-17RC as the receptor for IL-17F. *J Immunol.* 2007;179:5462-73.
11. Goepfert A, Lehmann S, Wirth E, Rondeau JM. The human IL-17 A/F heterodimer: a two faced cytokine with unique receptor recognition properties. *Sci Rep.* 2017;7:8906.
12. Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL, Sanmartí R, Ramírez J, González-Álvoro I, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R93.
13. Yamaguchi Y, Fujio K, Shoda H, Okamoto A, Tsuno NH, Takahashi K, et al. IL-17B and IL-17C are associated with TNF-alpha production and contribute to the exacerbation of inflammatory arthritis. *J Immunol.* 2007;179:7128-36.
14. Hurst SD, Muchamuel T, Gorman DM, Gilbert JM, Clifford T, Kwan S, et al. New IL-17 family members promote Th1 or Th2 responses in the lung: in vivo function of the novel cytokine IL-25. *J Immunol.* 2002;169:443-53.
15. Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, Rottman JB, Kugler DG, Swart DA, et al. Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities. *J Immunol.* 2008;181:4299-310.

16. Maitra A, Shen F, Hanel W, Mossman K, Tocker J, Swart D, et al. Distinct functional motifs within the IL-17 receptor regulate signal transduction and target gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104:7506-11.
17. Smith JA, Colbert RA. The interleukin-23/interleukin-17 axis in spondyloarthritis pathogenesis: Th17 and beyond. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:231-41.
18. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:613-9.
19. Ely LK, Fischer S, Garcia KC. Structural basis of receptor sharing by interleukin 17 cytokines. *Nat Immunol.* 2009;10:1245-51.
20. 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;9:166-75.
21. Shen F, Ruddy MJ, Plamondon P, Gaffen SL. Cytokines link osteoblasts and inflammation: microarray analysis of interleukin-17- and TNF-alpha-induced genes in bone cells. *J Leukoc Biol.* 2005;77:388-99.
22. Awane M, Andres PG, Li DJ, Reinecker HC. NF-kappa B-inducing kinase is a common mediator of IL-17-, TNF-alpha-, and IL-1 beta-induced chemokine promoter activation in intestinal epithelial cells. *J Immunol.* 1999;162:5337-44.
23. Onishi RM, Park SJ, Hanel W, Ho AW, Maitra A, Gaffen SL. SEF/IL-17R (SEFIR) is not enough: an extended SEFIR domain is required for IL-17RA-mediated signal transduction. *J Biol Chem.* 2010;285:32751-9.
24. Qian Y, Liu C, Hartupej J, Altuntas CZ, Gulen MF, Jane-Wit D, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat Immunol.* 2007;8:247-56.
25. Smith JA. The bench-to-bedside story of IL-17 and the therapeutic efficacy of its targeting in spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:33.
26. Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D. The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:361-70.
27. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003;421:744-8.
28. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 cell pathway in human immunity: Lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity.* 2015;43:1040-51.
29. Whibley N, Gaffen SL. Gut-busters: IL-17 ain't afraid of no IL-23. *Immunity.* 2015;43:620-2.
30. Jain R, Chen Y, Kanno Y, Joyce-Shaikh B, Vahedi G, Hirahara K, et al. Interleukin-23-induced transcription factor Blimp-1 promotes pathogenicity of T helper 17 cells. *Immunity.* 2016;44:131-42.
31. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis--insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:81-91.
32. O'Rielly DD, Rahman P. Genetics of psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:673-85.
33. Franke A, McGovern DP, Barrett JC, Wang K, Radford-Smith GL, Ahmad T, et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42:1118-25.
34. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M. Ileocolonoscopy findings in seronegative spondylarthropathies. *Br J Rheumatol.* 1988;27 Suppl 2:95-105.
35. Stolwijk C, Essers I, Van Tubergen A, Boonen A, Bazelier MT, De Bruin ML, et al. The epidemiology of extra-articular manifestations in ankylosing spondylitis: a population-based matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1373-8.
36. Baraliakos X, Coates LC, Braun J. The involvement of the spine in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S31-5.
37. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondylarthropathy by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18:1069-76.
38. Cuthbert RJ, Fragkakis EM, Dunsmuir R, Li Z, Coles M, Marzo-Ortega H, et al. Brief report: Group 3 Innate Lymphoid Cells in Human Enthesis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1816-22.
39. El-Zayadi AA, Jones EA, Churchman SM, Baboolal TG, Cuthbert RJ, El-Jawhari JJ, et al. Interleukin-22 drives the proliferation, migration and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells: a novel cytokine that could contribute to new bone formation in spondyloarthropathies. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:488-93.
40. Alunno A, Carubbi F, Cafaro G, Pucci G, Battista F, Bartoloni E, et al. Targeting the IL-23/IL-17 axis for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15:1727-37.
41. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol.* 2011;186:2672-80.
42. Noordenbos T, Yeremenko N, Gofita I, Van de Sande M, Tak PP, Cañete JD, et al. Interleukin-17-positive mast cells contribute to synovial inflammation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:99-109.
43. Noordenbos T, Blijdorp I, Chen S, Stap J, Mul E, Cañete JD, et al. Human mast cells capture, store, and release bioactive, exogenous IL-17A. *J Leukoc Biol.* 2016;100:453-62.
44. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, et al. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R95.
45. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Saieva L, Peralta S, Giardina A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1739-47.
46. Menon B, Gullick NJ, Walter GJ, Rajasekhar M, Garrood T, Evans HG, et al. Interleukin-17+CD8+ T cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1272-81.