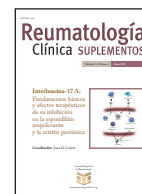




Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



BLOQUE 1

La interleucina-17 en los modelos animales de espondiloartritis

José Luis Pablos Álvarez

Servicio de Reumatología, Hospital 12 de Octubre, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:

Modelos animales
Citocinas
Espondiloartropatías
Interleucina-23
Interleucina-17

La relevancia de la IL-17 en la patogenia de las espondiloartritis ha sido definitivamente contrastada por el éxito terapéutico de sus antagonistas. Los modelos animales han proporcionado información útil sobre las vías moleculares y celulares que implican esta vía en estas enfermedades. Los ratones deficientes en diferentes componentes moleculares relacionados con esta vía pusieron de manifiesto inicialmente la dependencia de numerosas enfermedades inflamatorias de las células Th17 y de las citocinas IL-17 e IL-23 modificando el modelo previo Th1/Th2.

Los modelos animales de artritis, colitis y encefalitis autoinmunes han sido útiles para demostrar su dependencia de las células Th17. En otros modelos de artritis, como la inducida por proteoglicanos o por anticuerpos (glucosa-6-fosfato isomerasa), ni las células Th17 ni la IL-17 parecen estar involucradas. Los modelos animales de espondiloartritis y de psoriasis han revelado la importancia de IL-23 e IL-17 en la patogenia de las diferentes manifestaciones comunes a este grupo de enfermedades. Estos modelos también han mostrado la relevancia de otras células del sistema inmune innato además de las Th17, tanto de origen mieloide como linfoide, como productoras de IL-17.

Además de los efectos proinflamatorios, estos modelos han evidenciado los efectos de IL-17 en la patogenia de las lesiones erosivas u osteoformativas asociadas a las espondiloartropatías.

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

Interleukin-17 in animal models of spondyloarthritis

ABSTRACT

Keywords:

Animal models
Cytokines
Spondyloarthropathies
Interleukin-23
Interleukin-17

The relevance of interleukin (IL)-17 in the pathogenesis of spondyloarthritis has unquestionably been demonstrated by the therapeutic success of its antagonists. Animal models have provided useful information on the molecular and cellular pathways that implicate this route in these diseases. Mice that were deficient in different molecular components related to this pathway initially revealed the dependence of a number of inflammatory diseases on Th17 cells and on cytokines IL-17 and IL-23, modifying the previous TH1/th2 model.

Animal models of autoimmune arthritis, colitis and encephalitis have been useful in that they demonstrate their dependence on T helper 17 (Th17) cells. In other models of arthritis, such as that induced by proteoglycans or antibodies (glucose-6-phosphate isomerase), neither Th17 cells nor IL-17 appear to be involved. Animal models of spondyloarthritis and of psoriasis revealed the importance of IL-23 and IL-17 in the pathogenesis of the distinct manifestations that are common to this group of diseases. These models have also shown the relevance of other cells of the innate immune system, including myeloid and lymphoid cells, as well as Th17, as the origin of IL-17.

Aside from the proinflammatory effects, these models have displayed the effects of IL-17 in the pathogenesis of the erosive lesions or pathological bone formation associated with spondyloarthropathies.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La interleucina 17 (IL-17) se identificó en 1993 en linfocitos T CD8 citotóxicos (Tc), denominándose inicialmente CTLA-8, aunque pronto se demostró también su expresión por linfocitos T CD4 colaboradores (Th) activados^{1,2}. Se trataba de una citocina diferente de todas las entonces conocidas, que posteriormente constituyó una nueva familia compuesta por 6 proteínas homólogas: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (o IL-25) e IL-17F³. Su expresión en otros tipos celulares, así como su actividad proinflamatoria sobre numerosas células efectoras, se fueron describiendo sucesivamente^{3,4}. Su presencia se demostró en células y tejidos de múltiples enfermedades inflamatorias mediadas por células T (artritis reumatoide [AR], psoriasis, esclerosis múltiple [EM], rechazo de órganos, etc.), así como en modelos animales, definiéndose como una citocina T efectora o proinflamatoria^{3,5}.

En un primer momento, solo se habían identificado 2 subpoblaciones de linfocitos Th. Por un lado estaban los linfocitos Th1, cuyo factor efector era fundamentalmente el interferón gamma (IFN- γ), y por otro estaban los linfocitos Th2, cuyo factor efector principal era la IL-4^{6,7}. Posteriormente, tras la identificación de la IL-23 y de su función reguladora de la expresión de la IL-17 por linfocitos T en el año 2000, hubo que revisar las diferentes formas de polarización T conocidas (Th1/Th2 hasta entonces). Fue entonces cuando se les atribuyó a los linfocitos Th17 (productores de IL-17 e IL-22) un papel central en las enfermedades inflamatorias mediadas por las células T^{3,7-9}.

Las células Th17 resolvieron una serie de inconsistencias previamente inexplicadas por el modelo Th1/Th2, que cuestionaban la función proinflamatoria de las células Th1 (o de su producto IFN- γ) en varios modelos animales de distintas enfermedades⁹. La paradoja más importante se planteaba en los modelos animales genéticamente deficientes en IFN- γ o su receptor, o en el factor de transcripción *signal transducer and activator of transcription 1* (STAT1), implicado en su señalización. En estos modelos se había observado un inesperado empeoramiento de la inflamación de la artritis inducida por colágeno (AIC) y de la encefalitis alérgica experimental (EAE), lo que cuestionaba el papel de las células Th1 y del IFN- γ como efectores de estas respuestas inflamatorias.

Otras observaciones en modelos animales deficientes en una de las subunidades de la IL-12 condujeron finalmente a la misma conclusión. La IL-12 está constituida por las subunidades p40 y p35. Es la citocina implicada en la polarización de las células T CD4 hacia el

fenotipo Th1. Los ratones deficientes en p40, pero no en p35, estaban protegidos frente a fenómenos de autoinmunidad e inflamación en la AIC o la EAE. El descubrimiento de la dimerización de p40 con p19, que se denominó IL-23 (p40/p19), determinó que era la IL-23 la implicada en la respuesta T autoinmune en estos modelos, a través de la polarización Th17. Por el contrario, la IL-12 y la polarización Th1 desempeñaban un papel protector⁹⁻¹¹.

Mientras que en los modelos animales de artritis y EM las respuestas de las células T frente a los antígenos implicados en el proceso autoinmune se demostraron dependientes de los linfocitos Th17, en las enfermedades humanas los datos no son tan concluyentes. Varios estudios en los que se emplearon antagonistas de la IL-17 e IL-23 para tratar diferentes enfermedades humanas cuestionan la validez de estos modelos y exigen una reinterpretación³. El desarrollo clínico de los diferentes antagonistas de esta vía ha tenido un notable éxito en el tratamiento de la psoriasis y las espondiloartropatías, y un relativo fracaso en la AR y la EM^{12,13}. Esto ha obligado a replantear las hipótesis iniciales basadas en el modelo de las células Th17. Este desarrollo junto a nuevos estudios experimentales han generado avances importantes en el conocimiento de la patogenia de las espondiloartropatías.

Modelos animales de enfermedades autoinmunes T-dependientes

El modelo preclínico que se ha utilizado tradicionalmente para estudiar la artritis es el de la AIC. Se trata de un modelo murino, en ratones DBA en los que se induce la enfermedad mediante la inyección intradérmica de colágeno tipo II extraído de cartílago, junto a compuestos adyuvantes. Como consecuencia de la inmunización, se induce una respuesta de células T y, secundariamente, una respuesta con autoanticuerpos policlonales dirigidos a este componente del cartílago articular. Los ratones genéticamente deficientes en IL-17 están protegidos, aunque no completamente, tanto de la respuesta de las células T CD4+ como de la de anticuerpos anticolágeno II inductores de artritis¹⁴ (tabla 1). Utilizando anticuerpos neutralizantes anti-IL-17 en las distintas fases de la enfermedad, bien desde la inmunización primaria o bien en la artritis ya establecida, se demostró que tanto la respuesta autoinmune de las células T y B como la respuesta inflamatoria efectora eran parcialmente dependientes de la IL-17^{15,16}. Por tanto, la terapia anti-IL-17 no solo previno la autoinmunidad sino que también mejoró la artritis ya establecida en este modelo.

Tabla 1
Modelos animales de artritis

Modelo	Intervención	Efecto	Referencia
AIC ratón	IL-17RA KO ^a	Previene autoinmunidad y artritis	14
AIC ratón establecida	Anti-IL-17 ^b	Mejora artritis/reduce erosiones	15, 16
AIC ratón	IL-23 (p40) KO ^a	Previene autoinmunidad y artritis	23
AIC ratón establecida	Anti-IL-23 ^b	No efecto	22
EA ratas B27	Anti-IL17 ^b	Mejora EA y reduce osteoformación	57
Artritis por anti-GPI (KRN)	IL-17RA KO ^a	No efecto en artritis/aumenta osteoformación	20, 54
Expresión sistémica de IL-23 ^c	-	Entesitis osteoformación/aortitis	40
Expresión sistémica de IL-23 ^c	Anti-IL17 ^b	Mejora entesitis	40
Expresión sistémica de IL-23 ^c	Anti-IL-22 ^b	Mejora entesitis (menos que anti-IL-17)	40
Expresión sistémica de IL-17 ^c	-	Psoriasis/empeora erosiones en modelo AIC	30, 40
Expresión sistémica de IL-22 ^c	-	Entesitis	40
Transgénico K14-IL17A ^{ind} expresión IL-17A epidermis	-	Psoriasis/aumento resorción y descenso formación ósea sistémica	50

AIC: artritis inducida por colágeno; EA: espondilitis anquilosante; GPI: glucosa-6-fosfato isomerasa; IL: interleucina.

^aKO modelo genéticamente deficiente en el gen indicado (*knockout*).

^bTratamiento con anticuerpos neutralizantes de las citocinas indicadas.

^cModelos de transferencia sistémica de vectores genéticos de expresión (*mini circles*) de las citocinas indicadas.

De manera paralela a estos estudios, se describió la implicación de la IL-17 en otros modelos dependientes de células T, como el de la EAE, cuya patogenia está mediada por linfocitos T y autoanticuerpos frente a la mielina. En estos modelos también se demostró que el déficit genético de IL-17 previene la enfermedad y sus recidivas, y que su inhibición terapéutica con anticuerpos anti-IL-17 tiene un efecto terapéutico sobre las lesiones establecidas^{17,18}.

Sin embargo, no todos los modelos de artritis o EM dependen de respuestas Th17. Existen otros, como el de la artritis inducida por proteoglicanos, que depende principalmente del IFN- γ (Th1) y el modelo KRN, donde la IL-17 no parece estar implicada^{19,20}. Este último modelo es muy interesante porque, aunque la patogenia de la inflamación articular está iniciada por células T, es completamente dependiente de la acción directa de autoanticuerpos, inmunocomplejos y componentes del complemento sobre sus receptores en células mieloides sinoviales que activan la producción de citocinas mieloides (IL-1 β y factor de necrosis tumoral alfa [TNF α])²¹. El modelo es completamente transferible a otros ratones de manera pasiva por el suero, sin necesidad de células T. La respuesta de anticuerpos anti-CCP (péptido citrulinado) en la AR tiene un notable paralelismo con la respuesta anti-GPI (glucosa-6-fosfato isomerasa) en este modelo animal. Por tanto, es un modelo válido para explorar la implicación de las células Th17 en la producción de autoanticuerpos artritogénicos. Recientemente se ha demostrado que este modelo es independiente de linfocitos Th17 y de la IL-17, constatando una idea que posiblemente pueda aplicarse a la AR: es posible generar autoanticuerpos artritogénicos de manera independiente de las células Th17, y dependiente de otros tipos de células T cooperadoras. Las células Th17 tampoco parecen participar como efectoras locales (sinoviales) en la artritis en este modelo, papel que desempeñan los anticuerpos y las células mieloides sinoviales²⁰.

Por último, también se ha explorado la participación de la IL-23 en estos modelos. La IL-23 es responsable de la polarización Th17, y de manera general también induce la expresión de IL-17 en otras células mieloides y linfoides. Según las observaciones procedentes de la utilización de terapias neutralizantes en los modelos de artritis, se ha demostrado que el efecto más importante de la IL-23 es el inicio de la respuesta artritogénica por las células Th17, mientras que el mantenimiento de la respuesta (y de la enfermedad) es menos dependiente de IL-23²²⁻²⁴. En el modelo murino de EM (EAE), el déficit genético de IL-23 también previene la enfermedad. Sin embargo, no está del todo claro que su neutralización posterior la mejore²⁵. El efecto terapéutico de la terapia anti-p40 sobre la progresión de las lesiones ya establecidas únicamente se ha demostrado en un modelo inducido en primates²⁶.

Modelos animales de espondiloartritis

Las pruebas sobre la participación de la IL-17 en las espondiloartritis emergieron paralelamente al desarrollo del nuevo concepto de las células Th17 CD4+. La patología de este grupo de enfermedades (espondilitis anquilosante [EA], artritis psoriásica [APs] o la espondiloartritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal [EII]) no está tan claramente relacionada ni genética ni patogenéticamente con las respuestas desarrolladas por las células Th CD4+, las cuales están condicionadas por el complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase II, capaz de presentar antígenos a estas células. Por el contrario, la asociación de este grupo de enfermedades con alelos del MHC de clase I (HLA-B27) y con genes implicados en el procesamiento de antígenos presentados por el MHC de clase I, como la aminopeptidasa del retículo endoplásmico [ERAP, *endoplasmic reticulum aminopeptidase 1*]), apuntan a vías diferentes de las células Th17^{27,28}.

La primera espondiloartropatía en la que se postuló la participación de la IL-17 en su patogenia fue la psoriasis. Varios modelos animales mostraron que las lesiones cutáneas presentaban un exceso de

IL-17 y de IL-22, otra citocina producida por las células Th17²⁹. La IL-17 puede contribuir con la hiperplasia epidérmica psoriásica a través de su potente efecto sobre la proliferación de los queratinocitos³⁰. Diferentes modelos animales revelaron que su relevancia relativa en la psoriasis es variable. Existen pruebas de que el exceso de estas citocinas (inyección local de IL-23 o sobreexpresión sistémica de IL-17) induce lesiones cutáneas psoriasiformes^{30,31}. Por otra parte, su defecto en ratones genéticamente deficientes en el receptor de la IL-17 (IL-17RA) también previene o atenúa las lesiones cutáneas³². Desafortunadamente, no existen modelos de artritis o espondiloartritis psoriásica en los que estudiar su participación.

El aumento de linfocitos Th17 en sangre periférica observado tanto en la APs como en la EA se ha confirmado en el modelo animal mejor caracterizado de la EA, las ratas transgénicas para el HLA-B27 humano^{33,34}. Sin embargo, su contribución patogénica no ha sido analizada en ese modelo. Una cuestión importante es la relevancia relativa de las células Th17 en estos modelos frente a la de otras posibles fuentes celulares de IL-17. En diferentes muestras tisulares humanas o animales se ha demostrado que en la piel, en el intestino y en los tejidos articulares existen células mieloides (neutrófilos y mastocitos) o linfoides (linfocitos T CD8+ y linfocitos T CD3 $\gamma\delta$) que expresan IL-17 de manera incluso más abundante que las células Th17³⁵⁻³⁷. Aunque la IL-23 también puede regular la expresión de IL-17 en estas células a través de su receptor (IL-23R), de manera similar a como ocurre en las Th17, esto no es necesariamente así y existen ejemplos de lo contrario en la mucosa intestinal o, en general, en los mastocitos^{37,38}.

Uno de los hallazgos más importantes en los modelos animales ha sido la identificación de una población celular perteneciente al denominado sistema linfoide innato capaz de inducir espondiloartritis. Las células linfoides innatas no expresan receptores de antígenos (TCR, *T-cell receptor*) y han sido subclasificadas en función de qué citocina expresen. Esta expresión de citocinas tiene un estrecho paralelismo con las diferentes variedades de linfocitos Th y con sus formas de polarización. En este grupo de células destacan las células linfoides innatas 1 (ILC1) (producen IFN- γ y TNF α , similares a Th1), ILC2 (producen IL-4 e IL-13, similares a Th2), ILC3 (producen IL-17 e IL-22, similares a Th17) y células NK o *natural killer* (similares a linfocitos Tc CD8+)³⁹.

Las células ILC3 expresan IL-23R y producen IL-17 en respuesta a IL-23, del mismo modo que las Th17. Su implicación en la espondiloartritis se observó en un modelo de sobreexpresión forzada sistémica de IL-23⁴⁰ (tabla 1). En este modelo se identificaron células ILC3 (ROR γ t+CD3+CD4-CD8-IL23R+) residentes en las entesis y en la base de la aorta, que producían localmente IL-17 e IL-22 en respuesta al exceso sistémico de IL-23. El modelo demostraba que un exceso de IL-23 conducía a una patología similar a la observada en la EA humana a través de células linfoides innatas productoras de IL-17 e IL-22, diferentes, por tanto, de las células CD4, CD8 o células mieloides productoras de IL-17 previamente propuestas. Un estudio posterior confirmó la presencia de estas células IL-23R+ en las entesis, en la aorta y en el ojo (cuerpos ciliares)⁴¹. En humanos se ha identificado un elevado número de células ILC3 en biopsias de íleon, médula ósea y líquido sinovial de pacientes con EA⁴². Se postula que, en las espondiloartritis humanas, un exceso de IL-23 en la mucosa digestiva o en otros órganos inducido por factores externos (p. ej., flora intestinal o estrés mecánico) y genéticos (HLA-B27) podría iniciar la inflamación⁴³.

Un grupo de espondiloartritis es la asociada a EII, y el efecto de la inhibición del eje IL-23/IL-17 sobre esta también ha sido explorado en modelos animales de colitis dada su relevancia en la protección de la barrera mucosa digestiva. En diferentes modelos murinos inducidos se ha demostrado la dependencia de la colitis, tanto de IL-23 como de IL-17⁴⁴. Sin embargo, la eficacia terapéutica de los antagonistas de IL-23 contrasta con la ausencia de efectos terapéuticos de los de IL-17 en los ensayos clínicos en humanos. Esta cuestión se ha

replanteado en un modelo genético de colitis deficiente en el gen de multirresistencia a fármacos *Abcb1a* acelerado por la infección por *Helicobacter bilis*, en el que se han demostrado efectos de signo contrario con los antagonistas de IL-17 o su receptor (IL-17RA) frente a los de IL-23 (p40 o p19)⁴⁴. Mientras los primeros exacerban la colitis, los segundos son protectores, demostrando la incompleta equivalencia terapéutica de ambas citocinas en este proceso. La preservación de la barrera mucosa y la inflamación intestinal patológica parecen obedecer, por tanto, a mecanismos superpuestos pero no completamente equivalentes.

La IL-17 activa una vía proinflamatoria de manera bastante generalizada en múltiples tipos celulares (leucocitos, estirpes epiteliales y mesenquimales, etc.) debido a la amplia expresión de su receptor. Su señal intracelular activa MAPK y NF- κ B, que en los macrófagos resulta en una sobreexpresión del TNF α , lo que bastaría para explicar la espondiloartritis⁴⁵⁻⁴⁷. Sin embargo, el diálogo entre la vía de la IL-17 y del TNF α , sinérgicas en su señalización y efectos finales, no ha sido particularmente estudiado en los modelos animales. En cambio, sí ha existido un mayor interés experimental por la participación de ambos factores en las lesiones óseas. Dada su relevancia clínica, a continuación se resume su implicación en las espondiloartritis.

Efectos óseos de la IL-17 en modelos animales

La IL-17 y las células Th17 son capaces de promover la osteoclastogénesis induciendo la expresión del receptor activador de NF- κ B ligand (RANKL) y del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) en células estromales (osteoblastos o fibroblastos), así como de contribuir a la erosión ósea de manera dependiente del TNF α ^{48,49}. La relevancia de este mecanismo se ha demostrado ampliamente en diferentes modelos animales de artritis erosiva, en los que su exceso (sobreexpresión) o su neutralización (utilizando anticuerpos anti-IL-17) aumenta o reduce, respectivamente, la erosión ósea^{15,16,30}. Incluso en ausencia de artritis, el exceso sistémico de IL-17A es capaz de promover la osteoclastogénesis y aumentar la resorción ósea⁵⁰. Por último, la IL-17 también puede participar en los modelos de artritis de manera proximal a la producción de TNF α , cuyos efectos sobre la destrucción osteoarticular son bien conocidos^{16,51}.

Tanto el TNF α como la IL-17 tienen efectos osteoblásticos sobre las células madre mesenquimales (MSC, *mesenchymal stem cell*) osteogénicas, que en combinación pueden resultar sinérgicos⁵¹. Sin embargo, los efectos osteoclastogénicos de ambas citocinas podrían resultar dominantes. Una de las vías propuestas para explicar la ausencia de osteoformación en las artritis erosivas es un efecto "freno" del TNF α sobre la vía Wnt (osteoblástica) a través de la inducción de un inhibidor denominado Dickkopf-1 (DKK-1)⁵². La IL-17A comparte ese efecto inductor de DKK-1 con TNF α en fibroblastos sinoviales, pero, por el contrario, lo suprime en otras células potencialmente implicadas en la espondiloartritis, como los osteoblastos y las MSC potencialmente osteogénicas^{53,54}. En los osteoblastos del hueso normal, la IL-17 inhibe la función osteoblástica y la osteoformación a través de la inducción de antagonistas de Wnt, como DKK-1 y sFRP1, efecto también observado in vivo en modelos de psoriasis^{50,54}. Por tanto, la modificación del diálogo celular responsable del remodelado óseo por las diferentes citocinas es un proceso muy complejo con múltiples vías moleculares implicadas, de cuya precisa regulación dependen las consecuencias sobre el hueso en las diferentes enfermedades inflamatorias osteoarticulares.

El efecto neto en diferentes modelos puede ser, por tanto, muy variable. Una interesante observación que añade complejidad, tanto en humanos como en el modelo animal de EA (ratas HLA-B27), es la disociación en el espacio de las lesiones erosivas articulares, muy asociadas al infiltrado inflamatorio, de las osteoproliferativas, periósticas y más alejadas de la inflamación^{55,56}. En cultivos celulares de hueso craneal, la IL-17 ha mostrado un efecto inhibidor de la diferen-

ciación osteoblástica⁵⁴. Además, en el modelo de artritis inducida por transferencia pasiva de suero (autoanticuerpos del modelo KRN), el déficit de IL-17 incrementa las lesiones osteoformadoras periósticas, sugiriendo que la IL-17 es inhibidora y no activadora de osteoformación⁵⁴. Sin embargo, este es un modelo de artritis independiente de IL-17 (tal como se ha señalado previamente), por lo que este hallazgo es difícil de extrapolar al contexto de las espondiloartropatías, muy diferente al de la AR que representa este modelo mediado por autoanticuerpos²⁰.

Por último, la IL-22 también podría participar en este proceso, ya que es capaz de activar la señalización por STAT3 en células de estirpe osteoblástica, y de inducir la expresión de genes osteoblásticos en el modelo animal de entesitis inducida por IL-23⁴⁰. Sin embargo, su contribución a la osteoformación en este u otros modelos de espondiloartritis no se ha demostrado. Recientemente se ha comunicado, aunque no se ha publicado de manera definitiva, que la terapia anti-IL-17 tiene un efecto neto reductor de la neoformación ósea, evaluada mediante microtomografía axial computarizada, en las lesiones de las ratas espondilíticas (transgénicas HLA-B27)⁵⁷. Para entender la relación y el papel relativo de la IL-17 y el TNF α en las lesiones óseas asociadas con las espondiloartropatías, en particular al desarrollo de las lesiones osteoblásticas características del grupo y responsables de su progresión hacia la anquilosis, son necesarios más estudios.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido honorarios como consultor o conferenciante de Janssen, Roche, Lilly, Novartis y Pfizer.

Bibliografía

- 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;150:5445-56.
- Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol*. 1995;155:5483-6.
- Patel DD, Kuchroo VK. Th17 cell pathway in human immunity: Lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity*. 2015;43:1040-51.
- 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.
- Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, et al. Human interleukin-17: A T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*. 1999;42:963-70.
- Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, De Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*. 2003;278:1910-4.
- Weaver CT, Hattori 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.
- 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;13:715-25.
- 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.
- 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.
- Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2003;198:1951-7.
- Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, Kim L, Fidelus-Gort R, Kasper LH, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008;7:796-804.
- Smolen JS, Agarwal SK, Ilivanova E, Xu XL, Miao Y, Zhuang Y, et al. A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:831-9.
- Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J Immunol*. 2003;171:6173-7.
- Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, Van den Bersselaar L, Coenen-de Roo CJ, Joosten LA, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum*. 2004;50:650-9.

16. Koenders MI, Lubberts E, Oppers-Walgreen B, Van den Bersselaar L, Helsen MM, Di Padova FE, et al. Blocking of interleukin-17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and interleukin-1. *Am J Pathol.* 2005;167:141-9.
17. Mardiguian S, Serres S, Ladds E, Campbell SJ, Wilainam P, McFadyen C, et al. Anti-IL-17A treatment reduces clinical score and VCAM-1 expression detected by in vivo magnetic resonance imaging in chronic relapsing EAE ABH mice. *Am J Pathol.* 2013;182:2071-81.
18. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, Nambu A, Ishigame H, Kakuta S, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2006;177:566-73.
19. Doodes PD, Cao Y, Hamel KM, Wang Y, Rodeghero RL, Mikecz K, et al. IFN-gamma regulates the requirement for IL-17 in proteoglycan-induced arthritis. *J Immunol.* 2010;184:1552-9.
20. Auger JL, Cowan HM, Engelson BJ, Kashem SW, Prinz I, Binstadt BA. Brief report: Arthritis in KRN T cell receptor transgenic mice does not require interleukin-17 or Th17 cells. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1849-55.
21. Monach PA, Benoist C, Mathis D. The role of antibodies in mouse models of rheumatoid arthritis, and relevance to human disease. *Adv Immunol.* 2004;82:217-48.
22. Cornelissen F, Asmawidjaja PS, Mus AM, Corneth O, Kikly K, Lubberts E. IL-23 dependent and independent stages of experimental arthritis: no clinical effect of therapeutic IL-23p19 inhibition in collagen-induced arthritis. *PLoS One.* 2013;8:e57553.
23. Cornelissen F, Mus AM, Asmawidjaja PS, Van Hamburg JP, Tocker J, Lubberts E. Interleukin-23 is critical for full-blown expression of a non-autoimmune destructive arthritis and regulates interleukin-17A and RORgammat in gammadelta T cells. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R194.
24. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:415-29.
25. Thakker P, Leach MW, Kuang W, Benoit SE, Leonard JP, Marusic S. IL-23 is critical in the induction but not in the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2007;178:2589-98.
26. Hart BA, Brok HP, Remarque E, Benson J, Treacy G, Amor S, et al. Suppression of ongoing disease in a nonhuman primate model of multiple sclerosis by a human anti-human IL-12p40 antibody. *J Immunol.* 2005;175:4761-8.
27. Stuart PE, Nair RP, Tsoi LC, Tejasvi T, Das S, Kang HM, et al. Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *Am J Hum Genet.* 2015;97:816-36.
28. International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium, Cortes A, Hadler J, Pointon JP, Robinson PC, Karaderi T, Leo P, et al. Identification of multiple risk variants for ankylosing spondylitis through high-density genotyping of immune-related loci. *Nat Genet.* 2013;45:730-8.
29. Ortega C, Fernández AS, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC, et al. IL-17-producing CD8+ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J Leukoc Biol.* 2009;86:435-43.
30. Adamopoulos IE, Suzuki E, Chao CC, Gorman D, Adda S, Mavarakis E, et al. IL-17A gene transfer induces bone loss and epidermal hyperplasia associated with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1284-92.
31. Hedrick MN, Lonsdorf AS, Shirakawa AK, Richard Lee CC, Liao F, Singh SP, et al. CCR6 is required for IL-23-induced psoriasis-like inflammation in mice. *J Clin Invest.* 2009;119:2317-29.
32. El Malki K, Karbach SH, Huppert J, Zayoud M, Reissig S, Schuler R, et al. An alternative pathway of imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in the absence of interleukin-17 receptor signaling. *J Invest Dermatol.* 2013;133:441-51.
33. Glatigny S, Fert I, Bleton MA, Lories RJ, Araujo LM, Chiochia G, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum.* 2012;64:110-20.
34. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2307-17.
35. 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.
36. Res PC, Piskin G, De Boer OJ, Van der Loos CM, Teeling P, Bos JD, et al. Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis. *PLoS One.* 2010;5:e14108.
37. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, Gulen MF, Cayatte C, Chen Y, et al. Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity.* 2015;43:727-38.
38. 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.
39. Eberl G, Colonna M, Di Santo JP, McKenzie AN. Innate lymphoid cells. Innate lymphoid cells: a new paradigm in immunology. *Science.* 2015;348:aaa6566.
40. Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, et al. IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR-gammat+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med.* 2012;18:1069-76.
41. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Saieva L, Peralta S, Giardino A, et al. Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripneural blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:1739-47.
42. Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, Lienenklaus S, Sandrock I, Oberdorfer L, et al. Interleukin-23-Dependent γ/δ T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Enthesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2476-86.
43. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesal-resident T cells. *Nat Med.* 2012;18:1018-9.
44. Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA, Smith CL, Byrne FR, Fiorino M, et al. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity.* 2015;43:739-50.
45. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:556-67.
46. Armaka M, Apostolaki M, Jacques P, Kontoyiannis DL, Elewaut D, Kollias G. Mesenchymal cell targeting by TNF as a common pathogenic principle in chronic inflammatory joint and intestinal diseases. *J Exp Med.* 2008;205:331-7.
47. Jacques P, Lambrecht S, Verheugen E, Pauwels E, Kollias G, Armaka M, et al. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:437-45.
48. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest.* 2006;116:1345-52.
49. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med.* 2006;203:2673-82.
50. Uluçkan Ö, Jiménez M, Karbach S, Jeschke A, Graña O, Keller J, et al. Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17-mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts. *Sci Transl Med.* 2016;8:330ra37.
51. Kim KW, Kim HR, Kim BM, Cho ML, Lee SH. Th17 cytokines regulate osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Am J Pathol.* 2015;185:3011-24.
52. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007;13:156-63.
53. Osta B, Lavocat F, Eljaafari A, Miossec P. Effects of interleukin-17A on osteogenic differentiation of isolated human mesenchymal stem cells. *Front Immunol.* 2014;5:425.
54. Shaw AT, Maeda Y, Gravalles EM. IL-17A deficiency promotes periosteal bone formation in a model of inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:104.
55. Van Duivenvoorde LM, Dorris ML, Satumtira N, Van Tok MN, Redlich K, Tak PP, et al. Relationship between inflammation, bone destruction, and osteoproliferation in the HLA-B27/human beta2-microglobulin-transgenic rat model of spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3210-9.
56. McGonagle D, Wakefield RJ, Tan AL, D'Agostino MA, Toumi H, Hayashi K, et al. Distinct topography of erosion and new bone formation in achilles tendon enthesitis: implications for understanding the link between inflammation and bone formation in spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2694-9.
57. Van Tok M, Duivenvoorde V, Kramer I, Ingold P, Taurög J, Kolbinger F, et al, editors. Anti-IL-17A treatment blocks inflammation, destruction and new bone formation in experimental spondyloarthritis in HLA-B27 transgenic rats. San Francisco, CA: *ACR/ARHP Annual Meeting*; 2015 November 6-11.