



Sociedad Española
de Reumatología

Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



BLOQUE 1

La interleucina-17 y los pacientes con espondiloartritis

Federico Díaz-González

Departamento de Medicina, Dermatología y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

RESUMEN

Palabras clave:
Interleucina-17
Espondilitis anquilosante
Artropatía psoriásica
Células Th17
Tejidos
Sangre periférica

La interleucina 17 (IL-17) es una citocina proinflamatoria que participa en la defensa frente a infecciones por hongos y bacterias. Sobre la base de los resultados de ensayos clínicos utilizando anticuerpos bloqueadores de una de sus isoformas, la IL-17A, esta citocina se ha demostrado una diana terapéutica muy eficaz para el control de enfermedades como la psoriasis, la artropatía psoriásica o la espondilitis anquilosante. Esta revisión se centra en las evidencias que estudian la presencia de estas citocinas y de las células que las producen en los tejidos diana de las espondiloartropatías: raquis y articulaciones periféricas, así como en sangre periférica.

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

Interleukin-17 and patients with spondyloarthritis

ABSTRACT

Keywords:
Interleukin-17
Ankylosing spondylitis
Psoriatic arthropathy
T helper 17 cells
Tissues
Peripheral blood

Interleukin-17 (IL-17) is a proinflammatory cytokine that participates in defense against infections by fungi and bacteria. On the basis of the results of clinical trials involving antibodies that block one of its isoforms, IL-17A, this cytokine has been found to be a highly effective therapeutic target for the management of diseases like psoriasis, psoriatic arthropathy or ankylosing spondylitis. This review focuses on the evidence demonstrating the presence of this cytokine and of the cells that produce it in the target cells of spondyloarthropathies: spine and peripheral joints, as well as peripheral blood.

© 2018 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La interleucina 17A (IL-17A) es una citocina que desempeña un papel esencial en la homeostasis participando en la defensa frente a las infecciones extracelulares por bacterias y hongos, mediante la inducción y maduración de neutrófilos¹ y favoreciendo las defensas intestinales estimulando la secreción de mucinas y defensinas². Recientemente se han descrito propiedades proinflamatorias de esta citocina, lo que la ha convertido en una importante diana terapéutica para un número creciente de enfermedades inflamatorias crónicas³. Valores elevados de IL-17 se han asociado con procesos inflamatorios, como la psoriasis, la artritis psoriásica (APs), la artritis reumatoide (AR) o la espondilitis anquilosante (EA). Actualmente, en diferentes fases de desarrollo, se están ensayando en humanos varios anticuerpos monoclonales que bloquean la acción de esta citocina

para el tratamiento de la psoriasis y de enfermedades en el ámbito de las espondiloartropatías, como la APs y la EA⁴. En España, desde abril de 2016, está disponible para el tratamiento de pacientes con APs o EA el secukinumab, el primer anticuerpo monoclonal anti-IL-17A comercializado en nuestro país.

Producción celular de IL-17

En 1999 se detectó la IL-17 en una subpoblación de células T CD4+ procedente del líquido sinovial de pacientes con AR⁵. Esto condujo a la caracterización de un nuevo subtipo de células T colaboradoras denominadas Th17, que se diferenciaba de las clásicas subpoblaciones Th1 y Th2 por el patrón de citocinas que producían^{6,7}. La diferenciación en células Th17 es un proceso de 2 pasos. Inicialmente, cuando las células T vírgenes se activan por las células dendríticas en presencia del factor de crecimiento transformador beta (TGF- β , *transforming growth factor* β) e IL-6 (o IL-1 β , IL-6 e IL-23), se produce un aumento de la expresión del receptor de la IL-23 (IL-23R). En un segundo paso,

Correo electrónico: federico.diaz.gonzalez@gmail.com

mediante la estimulación de IL-23R por la IL-23 se induce la expresión del *retinoic acid receptor-related orphan nuclear receptor gamma t* (ROR γ t) o RORC2 en los seres humanos, un factor de transcripción esencial para dirigir la transformación de células T hacia Th17. Las células Th17 secretan, además de la IL-17A, la IL-17F, la IL-21 y la IL-22. Para una revisión sobre la fisiología de las células Th17 véase el capítulo "Introducción a la IL-17" de este monográfico.

Además de por las Th17, la IL-17 también puede ser producida por otras células del sistema inmune innato en los tejidos periféricos, tales como los pulmones, la mucosa intestinal o la piel⁸. Aunque la lista continúa creciendo, se ha descrito que esta citocina puede ser liberada, entre otras, por células T CD8+, células T $\gamma\delta$ y por células *natural killer* (NK)⁸⁻¹⁰. Los macrófagos, los neutrófilos y los mastocitos también han sido descritos como otra fuente de IL-17^{8,11}. En el caso de los mastocitos hay una cierta controversia sobre su capacidad para producir IL-17, y hay la posibilidad de que en vez de producirla, estas células funcionan como un reservorio de la IL-17 captada del medio¹².

La IL-17 en la respuesta inflamatoria

La IL-17A y la IL-17F, otra isoforma proinflamatoria de la IL-17, actúan sobre diferentes estirpes celulares humanas, como células endoteliales, monocito/macrófagos, fibroblastos, osteoblastos y condrocitos. En los monocitos, inducen la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , *tumor necrosis factor α*), IL-1 β , IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*) o el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*)³. En la membrana sinovial y en la piel, la IL-17 actúa sobre las células mesenquimales causando la producción de quimiocinas, como la IL-8 (CXCL8) o la *macrophage inflammatory protein* (MIP)-3 α (CCL20), que favorecen el reclutamiento de neutrófilos, linfocitos y monocitos hacia el foco inflamatorio^{13,14}. Por otro lado, el CCL20 también favorece el reclutamiento de células Th17 y dendríticas hacia los focos de inflamación, por lo que, una vez en los tejidos inflamados, las células Th17 se activan y producen mediadores inflamatorios, cerrando el círculo y favoreciendo la inflamación crónica¹⁵. En el tejido sinovial, la IL-17 contribuye a la destrucción del cartílago y del hueso mediante la expresión de metaloproteasas¹⁶, y por la activación de los osteoclastos en respuesta a la producción del *receptor activator of NF- κ B ligand* (RANKL) por los osteoblastos¹⁷.

A través de diferentes mecanismos, la IL-17 sinergiza con otras citocinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN- γ), TNF α , IL-1 β , IL-22 o GM-CSF, lo que lleva a un aumento en la producción de otros mediadores inflamatorios, tales como la IL-6 y la IL-8^{13,18}. Con respecto al TNF α , la IL-17 estabiliza los ARN mensajeros de los factores proinflamatorios inducidos por el TNF α , lo que causa un aumento temporal en la producción de proteínas relacionadas con la respuesta inflamatoria¹⁹. Además, la IL-17 induce la expresión del receptor tipo II del TNF, lo que aumenta la respuesta celular al TNF α ²⁰.

Presencia de IL-17 en sangre periférica y tejidos de pacientes con espondiloartritis

En relación con controles, en la sangre periférica de pacientes con EA se han descrito concentraciones elevadas de IL-17^{21,22} y de IL-23²², sin una aparente relación entre los valores séricos de estas 2 citocinas y la actividad clínica de la EA²². Sin embargo, en pacientes con APs, la concentración en sangre de ambas citocinas no difiere significativamente de los controles con artrosis²³. Respecto a las células productoras de IL-17, se ha descrito que los pacientes con APs y EA tienen un porcentaje mayor de células T CD4+ circulantes, que producen IL-17, que los individuos controles^{24,25}. En este sentido, recientemente se ha descrito también un aumento de las células T circulantes productoras de IL-17 en pacientes con espondiloartropatía axial no radiológica²⁶.

En contraste con estos resultados, que implican a las células Th17 en la patogenia de la EA, la producción de IL-17 en esta enfermedad parece ser principalmente dependiente de células T $\gamma\delta$, y no de células Th17¹⁰. Este hallazgo es particularmente interesante, ya que las células T $\gamma\delta$ intervienen en la defensa de la mucosa intestinal y están presentes en la piel psoriásica, donde juegan un papel esencial en su patogenia²⁷. Un tercer tipo celular productor de IL-17 son las células T CD4+, que pueden expresar el *killer cell immunoglobulin-like receptor* (KIR3DL2), un receptor celular que reconoce a las moléculas HLA de clase I y que regula la actividad citotóxica sobre células transformadas o infectadas por virus, y que también está en un número elevado en la sangre periférica de pacientes con EA²⁸. Las células KIR3DL2+ secretan IL-17 en respuesta a los dímeros de HLA-B27 presentes en la membrana celular de las células presentadoras de antígeno. También expresan valores elevados de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y del receptor de direccionamiento intestinal CCR9²⁹.

El análisis de los tejidos de pacientes con espondiloartropatías ha puesto de manifiesto una mayor diversidad de células productoras de IL-17. En la membrana y líquido sinovial de estos pacientes, se ha descrito que los mastocitos son las células que liberan la mayor parte de la IL-17, incluso con una mayor capacidad que los mastocitos de pacientes con AR¹². Sin embargo, como se ha mencionado previamente, existen evidencias que ponen de manifiesto que los mastocitos podrían actuar principalmente como reservorios de la IL-17 captada del medio, y no tanto como productores de IL-17^{12,30}. Aunque los mastocitos pueden teñirse de forma positiva para IL-17 en muestras histológicas de tejidos inflamados, no ha sido posible demostrar de forma clara que expresen ARN mensajero de la IL-17¹², lo que apoya la idea de que los mastocitos 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 rápida³¹.

Por otro lado, los neutrófilos son la principal población celular productora de esta citocina en las carillas articulares de las vértebras en los pacientes con EA³². En la médula ósea subcondral, los valores de la IL-23, principal responsable del aumento de la IL-17 en las articulaciones, se encuentran significativamente aumentados en los pacientes con EA. En este caso, la IL-23 es producida principalmente por las células mieloperoxidasa-positivo, macrófagos y células dendríticas³³.

En el líquido y tejido sinoviales de los pacientes con APs se ha descrito un aumento de células Th17 y un incremento de los valores de la IL-17. En estudios in vitro con sinoviocitos tipo fibroblasto de pacientes con APs, se ha descrito un aumento de la producción de IL-6, IL-8 y metaloproteasas tras la exposición a IL-17³⁴. Los valores de IL-17 en el microambiente sinovial (tejido y líquido) de estos pacientes no parecen estar relacionados con la presencia de estructuras linfoides en la membrana sinovial³⁵. Aun así, se ha descrito que un incremento de células T CD8+ productoras de IL-17 en este entorno se correlaciona positivamente con un incremento en la actividad de la enfermedad y con un aumento de las erosiones óseas evaluadas mediante ecografía, lo que sugiere la contribución de estas células en la patogénesis de la APs³⁶.

Conclusiones

Los tejidos diana de la respuesta inflamatoria en la APs y la EA, tanto axiales como periféricos, presentan infiltración de células productoras de IL-17 y valores elevados de esta citocina. A pesar del alto grado de variabilidad que tienen los valores de la citocina en individuos controles, los pacientes con espondiloartritis presentan concentraciones significativamente más altas que estos en sangre periférica. Aunque no se han podido correlacionar los valores de la IL-17 con la actividad de la EA en sangre periférica, existen algunas evidencias que sí correlacionan estos valores con la actividad en el líquido sinovial de pacientes con APs. Esto ha convertido a esta citocina en una diana terapéutica, permitiendo el desarrollo de fármacos dirigidos a bloquear

esta citocina, como secukinumab, el primer anticuerpo monoclonal anti-IL-17 empleado para el tratamiento de la APs o EA.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido remuneración por asesoría científica de Biogen, Abbott, Lilly, UCB, Hospira y Novartis; por impartir acciones formativas, de Celgene, Novartis, Pfizer y Bristol-Myers Squibb, y ayudas para proyectos de investigación de MSD, Roche, Abbott y Novartis.

Bibliografía

- Cypowyj S, Picard C, Marodi L, Casanova JL, Puel A. Immunity to infection in IL-17-deficient mice and humans. *Eur J Immunol*. 2012;42:2246-54.
- Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008;28:454-67.
- Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N Engl J Med*. 2009;361:888-98.
- Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:763-76.
- Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol*. 1999;162:1246-51.
- Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol*. 2000;165:6107-15.
- Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:652-7.
- Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10:479-89.
- 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.
- Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, Bradbury LA, McFarlane J, Smith M, et al. Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1420-9.
- Reynolds JM, Angkasekwinai P, Dong C. IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21:413-23.
- 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.
- Shahrara S, Pickens SR, Mandelin AM 2nd, Karpus WJ, Huang Q, Kolls JK, et al. IL-17-mediated monocyte migration occurs partially through CC chemokine ligand 2/monocyte chemoattractant protein-1 induction. *J Immunol*. 2010;184:4479-87.
- Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synovocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol*. 1998;161:409-14.
- Chabaud M, Page G, Miossec P. Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-alpha on macrophage inflammatory protein-3alpha production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines. *J Immunol*. 2001;167:6015-20.
- Koenders MI, Kolls JK, Oppers-Walgreen B, Van den Bersselaar L, Joosten LA, Schurrr JR, et al. Interleukin-17 receptor deficiency results in impaired synovial expression of interleukin-1 and matrix metalloproteinases 3, 9, and 13 and prevents cartilage destruction during chronic reactivated streptococcal cell wall-induced arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3239-47.
- Chabaud M, Miossec P. The combination of tumor necrosis factor alpha blockade with interleukin-1 and interleukin-17 blockade is more effective for controlling synovial inflammation and bone resorption in an ex vivo model. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1293-303.
- Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*. 2010;129:311-21.
- Hartupee J, Liu C, Novotny M, Li X, Hamilton T. IL-17 enhances chemokine gene expression through mRNA stabilization. *J Immunol*. 2007;179:4135-41.
- Zrioual S, Ecochard R, Tournadre A, Lenief V, Cazalis MA, Miossec P. Genome-wide comparison between IL-17A- and IL-17F-induced effects in human rheumatoid arthritis synovocytes. *J Immunol*. 2009;182:3112-20.
- Wendling D, Cedoz JP, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2007;74:304-5.
- Mei Y, Pan F, Gao J, Ge R, Duan Z, Zeng Z, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2011;30:269-73.
- Mrabet D, Laadhar L, Sahli H, Zouari B, Haouet S, Makni S, et al. Synovial fluid and serum levels of IL-17, IL-23, and CCL-20 in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: a Tunisian cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2013;33:265-6.
- Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1647-56.
- Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R136.
- Jansen DT, Hameetman M, Van Bergen J, Huizinga TW, Van der Heijde D, Toes RE, et al. IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:728-35.
- Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing gammadelta T cells in skin inflammation. *Immunity*. 2011;35:596-610.
- 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.
- Ridley A, Hatano H, Wong-Baeza I, Shaw J, Matthews KK, Al-Mossawi H, et al. Activation-Induced Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor 3DL2 Binding to HLA-B27 Licenses Pathogenic T Cell Differentiation in Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:901-14.
- Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Mol Med*. 2016;22:230-41.
- 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.
- 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.
- Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U, et al. In situ analysis of interleukin-23- and interleukin-12-positive cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1522-9.
- Raychaudhuri SP, Raychaudhuri SK, Genovese MC. IL-17 receptor and its functional significance in psoriatic arthritis. *Mol Cell Biochem*. 2012;359:419-29.
- Celis R, Planell N, Fernández-Sueiro JL, Sanmartí R, Ramírez J, González-Álvarez I, et al. Synovial cytokine expression in psoriatic arthritis and associations with lymphoid neogenesis and clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2012;14:R93.
- 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.