

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EL PAPEL DE LA INTERLEUCINA 17 EN EL CONTROL DE INFECCIONES:  
MECANISMOS INMUNOLÓGICOS Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Trabajo final de graduación sometido a la consideración de la Comisión del Programa de  
Posgrado en Especialidades en Microbiología para optar el grado y título de Especialidad  
en Inmunología Clínica

EVELYN CALDERÓN UREÑA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2025

## **DEDICATORIA**

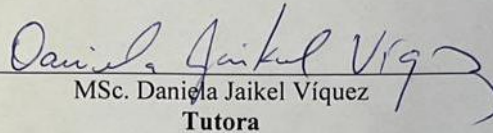
Dedico este trabajo a mi familia, cuyo apoyo incondicional, paciencia y ejemplo de perseverancia fueron fundamentales a lo largo de este proceso académico. A ellos, y a todas las personas que con su guía y confianza alimentaron mi vocación por la ciencia y la investigación, les agradezco profundamente por inspirarme a culminar esta meta profesional.

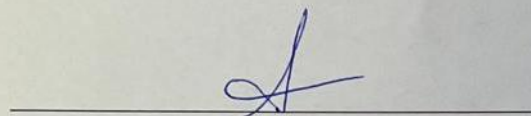
## **AGRADECIMIENTO**

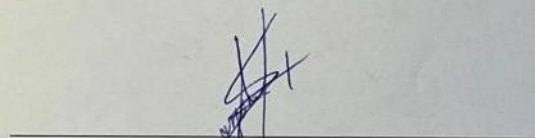
Expreso mi más sincero agradecimiento a la Universidad de Costa Rica y al Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología, por fomentar la excelencia académica y el pensamiento crítico que hicieron posible este trabajo. A la MSc. Daniela Jaikel Víquez, mi tutora, por su valiosa guía, paciencia y compromiso durante todo el desarrollo de esta investigación. A los profesores y profesionales del área de Inmunología Clínica, por compartir sus conocimientos y experiencias que enriquecieron mi formación.

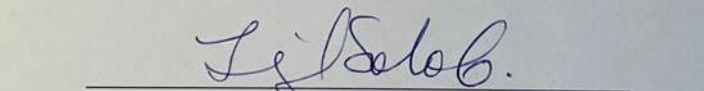
De manera especial, expreso mi sincero agradecimiento a mi familia, por su confianza, comprensión y respaldo incondicional en cada etapa de este proceso y en particular a Erick Rojas Hidalgo por su paciencia, motivación y compañía constante, que me brindaron fortaleza en los momentos de mayor desafío. Este logro es el reflejo del esfuerzo compartido y del apoyo de quienes han creído en mí y en la importancia de alcanzar las metas con perseverancia y compromiso.

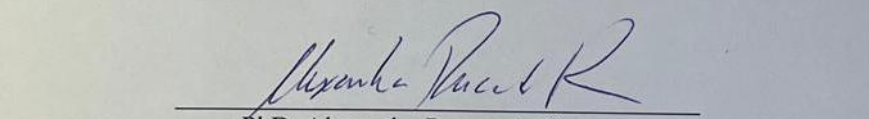
Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Inmunología Clínica.

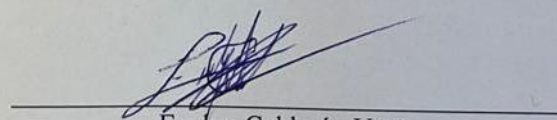
  
MSc. Daniela Jaikel Víquez  
**Tutora**

  
PhD. Alejandro Ulloa Morales  
**Lector**

  
Esp. Marycruz Sandí Gamboa  
**Lectora**

  
MSc. Ingrid Salas Campos  
**Directora**  
**Programa de Posgrado en Especialidades en Microbiología**

  
PhD. Alexandra Rucavado Romero  
**Representante de la Coordinadora Especialidad en Inmunología Clínica**

  
Evelyn Calderón Ureña  
**Sustentante**

## TABLA DE CONTENIDO

<b>DEDICATORIA</b> .....	ii
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	iii
<b>HOJA DE APROBACIÓN</b> .....	iv
<b>RESUMEN</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	ix
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	x
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	xi
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>CAPÍTULO 1: GENERALIDADES SOBRE CITOCINAS</b> .....	3
1.1 Reseña Histórica .....	4
1.2 Clasificación de las citocinas.....	7
1.3 Nuevos hallazgos.....	9
<b>CAPÍTULO 2: FAMILIA IL-17</b> .....	13
2.1 Características de la Familia IL-17.....	16
2.2 Receptores de IL-17 .....	20
2.3 Vías de señalización de IL-17 .....	21
<b>CAPÍTULO 3: IL-17 E INFECCIONES BACTERIANAS</b> .....	25
3.1 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	26
3.2 <i>Klebsiella pneumoniae</i> .....	29
3.4 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> .....	33
3.4 <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	37
<b>CAPÍTULO 4: IL-17 E INFECCIONES FÚNGICAS</b> .....	41
4.1 <i>Candida albicans</i> .....	42
4.2 Otros hongos patógenos .....	44
<b>CAPÍTULO 5: IL-17 E INFECCIONES VIRALES</b> .....	47
5.1 Rol patogénico de la IL-17 en infecciones virales.....	51

<b>CAPÍTULO 6: IL-17 E INFECCIONES PARASITARIAS .....</b>	<b>57</b>
<b>CAPÍTULO 7: IL-17 COMO BLANCO TERAPÉUTICO .....</b>	<b>63</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>75</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>77</b>

## RESUMEN

La interleucina 17 (IL-17) es una citocina proinflamatoria clave en la defensa del huésped frente a diversos patógenos, especialmente en tejidos de barrera como piel, mucosas y pulmones. Este trabajo analiza de manera integral su papel en la inmunidad innata y adaptativa, describiendo su estructura, receptores, vías de señalización y funciones biológicas. Se detalla cómo la IL-17 participa en el control de infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias mediante el reclutamiento de neutrófilos, la inducción de péptidos antimicrobianos y la activación de mecanismos inflamatorios locales. No obstante, su desregulación puede contribuir al desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes. Este hallazgo ha impulsado avances terapéuticos basados en el bloqueo de la vía IL-17, los cuales han mostrado tener beneficios clínicos en patologías como psoriasis y artritis psoriásica, pero pueden tener riesgos asociados a una mayor susceptibilidad a infecciones. Comprender el equilibrio entre la acción protectora y patogénica de la IL-17 resulta esencial para el diseño de estrategias inmunoterapéuticas seguras y eficaces en enfermedades infecciosas e inflamatorias.

## **ABSTRACT**

Interleukin 17 (IL-17) is a key pro-inflammatory cytokine that plays a central role in host defense against a wide range of pathogens, particularly in barrier tissues such as the skin, mucosa, and lungs. This study provides a comprehensive analysis of its role in both innate and adaptive immunity, describing its molecular structure, receptors, signaling pathways, and biological functions. It highlights how IL-17 contributes to the control of bacterial, fungal, viral, and parasitic infections through the recruitment of neutrophils, the induction of antimicrobial peptides, and the activation of local inflammatory mechanisms. However, dysregulation of this cytokine can promote the development of chronic inflammatory and autoimmune diseases. This understanding has driven the development of therapeutic strategies targeting the IL-17 pathway, which have shown significant clinical benefits in conditions such as psoriasis and psoriatic arthritis, but may also increase susceptibility to certain infections. Understanding the balance between the protective and pathogenic actions of IL-17 is essential for the design of safe and effective immunotherapeutic strategies in infectious and inflammatory diseases.

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Terapias dirigidas contra la vía IL-23/IL-17 .....	66
---	----

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representación estereoscópica de la estructura general del dímero de IL-17A .....	17
Figura 2. Representación gráfica de las citocinas de la familia IL-17 y los receptores de la familia IL-17R. ....	20
Figura 3. Vía de señalización del complejo receptor IL-17RA/IL-17RC. ....	22
Figura 4. Asociación de la obesidad con la tormenta de citocinas observada en COVID-19. ....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACC1	Enzima Acetil-CoA carboxilasa 1
ACT1	Activador 1 de NF- $\kappa$ B, también conocido como CIKS
AdIL-17	Adenovirus recombinante que codifica por la IL-17 murina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADNc	ADN complementario o ADN copia
AMP	Péptido antimicrobiano
AMPs	Péptidos antimicrobianos
AR	Artritis reumatoide
AREG	Anfirregulina
Arid5a	Proteína 5A con dominio de interacción rico en AT
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AP-1	Proteína activadora 1
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BO	Bronquiolitis obliterante
C/EBP	Proteína amplificadora de anclaje a CCAAT
CARD	Dominio de reclutamiento de caspasas
CAR-T	Células T con receptores de antígenos quiméricos
CBAD	Dominio de activación de C/EBP $\beta$
CCL	Ligando de quimiocina con motivo C-C
CCR	Receptor que quimiocinas tipo C-C
CD	Clúster de diferenciación
CIKS	Conector con las quinasas I $\kappa$ B y proteínas quinasas activadas por estrés
CLEC	Receptor de Lectina tipo C
CifA	Factor de agregación A de <i>Staphylococcus aureus</i>
CMC	Candidiasis mucocutánea crónica
CMM	Células madre mesenquimales
COVID-19	Enfermedad por Coronavirus 2019
CTLA	Antígeno de linfocito T citotóxico

CVB3	Coxsackievirus B3
CXCL	Ligando de quimiocina con motivo C-X-C
CXCR	Receptor de quimiocinas tipo C-X-C
EA	Espondilitis anquilosante
EAE	Encefalomiелitis autoinmune experimental
EBNA	Antígeno nuclear de Epstein – Barr
EC	Enfermedad de Crohn
EGFR	Factor de crecimiento epidérmico
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal
EIMI	Enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad
EM	Esclerosis múltiple
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERK	Quinasa regulada por señales extracelulares
EV-D68	Enterovirus D68
FDA	Administración de alimentos y medicamentos
FEF	Flujo espiratorio forzado
FGF2	Factor de crecimiento de fibroblastos 2
GM-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulócitos
GOF	Ganancia de función
HCC	Carcinoma hepatocelular
HLA	Antígenos leucocitários humanos
HSP	Proteína de choque térmico
HTR	Hipersensibilidad tipo retardada
HuR	Antígeno humano R
HVS	Herpes Virus Saimiri
I $\kappa$ B	Inhibidor del factor nuclear $\kappa$ B
ICAM-1	Molécula de adhesión intracelular 1
ICOS	Coestimulador inducible de células T
IEI	Errores innatos de la inmunidad
IFN	Interferón

Ig	Inmunoglobulina
IKK	Complejo inhibidor de la quinasa NF- $\kappa$ B
IL	Interleucina
IL-1RA	Antagonista del receptor de IL-1
ILC	Células linfoides innatas
iNOS	Óxido nítrico sintasa inducible
iNKT	Células asesinas naturales T invariantes
JNK	Quinasa N-terminal de c-Jun
KC	Quimiocina derivada de queratinocitos, también conocida como CXCL1
kDa	Kilodalton
LES	Lupus eritematoso sistémico
LBA	Lavado broncoalveolar
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LOF	Pérdida de función
LRV1	Virus ARN de <i>Leishmania</i> 1
mAbs	Anticuerpos monoclonales
MAFLD	Enfermedad hepática metabólica asociada a grasa
MAPK	Proteína quinasa activada por mitógenos
M-CSF	Factor estimulante de colonias de monocitos
MIF	Factor inhibidor de migración
Mincle	Receptor de lectina tipo C inducible en macrófagos
MIP-2	Proteína inflamatoria del macrófago 2, también conocida como CXCL2
MMP	Metaloproteinasa de matriz
MMTV	Virus del tumor mamario murino
MRC	Receptor de manosa
MUC5AC	Mucina 5 subtipo AC
MyD88	Proteína de respuesta primaria a la diferenciación mieloide 88
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido
NASH	Esteatohepatitis no alcohólica
NF- $\kappa$ B	Factor nuclear kappa B
NFAT	Factor nuclear de células T activadas

NGF	Factor de crecimiento nervioso
NK	Células asesinas naturales
NL	Nefritis lúpica
NO	Óxido nítrico
Nox	NADPH oxidasa
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORF	Marco de lectura abierto
PASI	Índice de área y severidad de la psoriasis
PCM	Paracoccidioidomicosis
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PEG	Polietilenglicol
pIgR	Receptor polimérico de inmunoglobulina
PRR	Receptor de reconocimiento de patrones
PsA	Artritis psoriásica
PsO	Psoriasis
RAR	Receptor de ácido retinoico
REGIII	Proteína regeneradora derivada de islotes III
ROR $\gamma$ t	Receptor huérfano gamma relacionado con ácido retinoico
RORC	Receptor huérfano relacionado con RAR tipo C
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SAMR-AC	<i>Staphylococcus aureus</i> multirresistente adquirida en la comunidad
SARS-CoV-2	Coronavirus del Síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2
SDRA	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
SEFEX	Extensión del dominio SEFIR
SEFIR	Dominio similar a SEF/ presente en el receptor de IL-17
SNC	Sistema nervioso central
STAT	Transductor de señales y activador de transcripción
TCR	Receptor de células T
TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante beta
Th17	Linfocito T colaborador tipo 17
TIR	Dominio del receptor tipo Toll y del receptor de IL-1

TLR	Receptor tipo Toll
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNFR	Receptor del factor de necrosis tumoral
TNFAIP3	Proteína 3 inducida por el factor de necrosis tumoral alfa
TNIP1	Proteína 1 que interactúa con TNFAIP3
TMEV	Encefalitis murina de Theiler
TRAF	Factor asociado al receptor de TNF
TRM	Células T de memoria residentes de la mucosa
Trp	Aminoácido triptofano
UFC	Unidades formadoras de colonias
UFP	Unidades formadoras de placas
USP25	Peptidasa 25 específica de ubiquitina
UV	Ultravioleta
VHS	Virus Herpes Simple
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VNO	Virus del Nilo Occidental
VRS	Virus respiratorio sincicial

## INTRODUCCIÓN

Las citocinas desempeñan un rol esencial en la respuesta inmune, al coordinar la comunicación entre células inmunitarias, regulando su activación, migración y funciones efectoras. Una de las familias de citocinas más relevantes en este contexto es la de la interleucina 17 (IL-17), un grupo de moléculas proinflamatorias que han demostrado ser cruciales en la defensa del huésped, particularmente en mucosas expuestas a bacterias y hongos (1).

La familia de citocinas IL-17 constituye un grupo de moléculas proinflamatorias que incluye seis miembros (IL-17A a IL-17F) y cuyos efectos son mediados a través de cinco receptores conocidos (IL-17RA a IL-17RE) (1). La IL-17A, es el miembro prototipo de esta familia, la cual es secretada principalmente por células Th17, aunque también es producida por otros linajes como las células linfoides innatas tipo 3 (ILC3), las células T $\gamma\delta$ , células T CD8 y otras células relacionadas con la inmunidad innata como los macrófagos, las células NKT y las células dendríticas (1). Su principal función es inducir la producción de quimiocinas, citocinas y péptidos antimicrobianos (AMPs) que promueven el reclutamiento de neutrófilos y la activación de mecanismos antimicrobianos en células epiteliales y otros tejidos periféricos (2). Estas funciones posicionan a la IL-17 como un mediador clave en la inmunidad de barrera, especialmente en órganos como la piel, el intestino, el pulmón y la mucosa oral.

La IL-23 es una citocina relacionada con la IL-17, pues regula su producción al promover el desarrollo y expansión de las células Th17, en una relación conocida como eje IL-23/IL-17. Este eje es importante en la resistencia a infecciones, aunque también puede contribuir, bajo ciertas condiciones, con el desarrollo de respuestas inflamatorias descontroladas, participando en la patogénesis de enfermedades autoinmunes e inflamatorias como la psoriasis (PsO), la artritis psoriásica (PsA) o la espondilitis anquilosante (EA) (3). Esta observación ha conducido al desarrollo de terapias biológicas dirigidas contra la IL-17 o sus receptores, como los anticuerpos monoclonales (mAbs) Secukinumab (Cosentyx<sup>®</sup>), Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>) y Brodalumab (Siliq<sup>®</sup>). Estos tratamientos han mostrado una eficacia

clínica notable, posicionándose como estrategias terapéuticas aprobadas para el manejo de enfermedades inflamatorias (4).

Sin embargo, bloquear la IL-17 no está exento de consecuencias. La inhibición de esta citocina ha revelado su papel insustituible en la contención de ciertos patógenos oportunistas, aumentando el riesgo de infecciones mucocutáneas y respiratorias en pacientes bajo tratamiento (1). Este hallazgo ha generado un importante debate sobre el equilibrio entre los beneficios terapéuticos del bloqueo de IL-17 en enfermedades inflamatorias y la posible desregulación de la respuesta inmune protectora.

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es analizar de manera integral el papel de la IL-17 en el control de infecciones, describiendo sus mecanismos de acción inmunológica, las vías de señalización implicadas, así como las consecuencias clínicas derivadas de su inhibición terapéutica. Esto permitirá comprender aspectos fundamentales de la respuesta inmune, y a su vez contribuir al desarrollo de nuevas estrategias clínicas para el tratamiento de enfermedades infecciosas e inflamatorias.

## CAPÍTULO 1: GENERALIDADES SOBRE CITOCINAS

Las citocinas son proteínas solubles pequeñas, con un peso molecular que varía entre los 6 y los 70 kDa, son secretadas por una gran variedad de células, dentro de las que se incluyen los linfocitos, macrófagos, mastocitos y células del estroma (5). Actúan como mediadores importantes en la red de comunicación de la respuesta inmune, regulando y determinando la naturaleza de la respuesta que se genera; además se encargan de regular la diferenciación, proliferación y función celular. Sus funciones biológicas incluyen desde procesos de desarrollo, hematopoyesis e inmunidad, hasta cumplir roles claves en procesos patogénicos que incluyen infección, inflamación, enfermedades autoinmunes y cáncer (6).

Estas moléculas actúan en concentraciones picomolares o nanomolares, activando receptores específicos y modulando las funciones en muchas células y tejidos (7). Tienen una naturaleza pleiotrópica, esto se refiere a que una misma citocina puede actuar en varios tipos de células, generando diversos efectos dependiendo del tipo de célula, momento y contexto (8). Otra característica de las citocinas es que su actividad es redundante, lo que quiere decir que diferentes citocinas pueden estimular funciones similares y a menudo se producen en cascada, de forma que una citocina estimula a su célula blanco para que esta, a su vez, produzca citocinas adicionales (7).

Las citocinas también pueden actuar de forma sinérgica, en la que dos o más citocinas actúan de manera conjunta para inducir una respuesta biológica mayor a la suma de sus efectos individuales. O por el contrario pueden ser citocinas antagonistas, las cuales inhiben o contrarrestan el efecto biológico de otras citocinas, por medio del bloqueo de su producción, bloqueando el receptor o interfiriendo en la señalización intracelular (7).

La especificidad de la actividad de una citocina se da por medio de la expresión y distribución de receptores de citocinas entre los diferentes tipos de células. Varios receptores de citocinas transmisores de señales, denominados  $\beta$ -receptores, tienen patrones de expresión amplios y, en algunos casos, ubicuos. Estos receptores suelen ser compartidos entre diferentes citocinas, de modo que quien establece la especificidad de la citocina, es el uso de receptores individuales, no transmisores de señal, denominados  $\alpha$ -receptores, y/ o el uso de un segundo  $\beta$ -receptor que permite la señalización a través de un complejo de receptor heterodimérico.

De hecho, el uso del mismo receptor transmisor de señales es uno de los criterios para agrupar a las citocinas en familias de citocinas distintas (6).

### **1.1 Reseña Histórica**

Los primeros indicios de la existencia de las citocinas, surgen cuando se observan factores solubles que influían en el comportamiento de otras células, mediando respuestas inflamatorias, inmunitarias y hematopoyéticas. En este contexto, destaca el trabajo de Zinsser y Tamiya, quienes, en 1926, realizaron un estudio sobre la alergia bacteriana. En este, utilizaron principalmente cobayos que sensibilizaron con diferentes extractos bacterianos como *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella abortus*, estafilococos, estreptococos y pneumococos y observaron que los animales desarrollaban reacciones cutáneas retardadas tras la exposición intracutánea a las mismas bacterias a pesar de que estas estaban muertas, identificaron que estas reacciones eran específicas, aunque en ciertos animales la reacción se daba con bacterias relacionadas (9). A pesar de que el término “citocina” no se conocía para ese momento, los autores describieron fenómenos inmunológicos que, actualmente se sabe, son mediados por citocinas, además que sentaron las bases de la hipersensibilidad tipo IV o hipersensibilidad retardada (HTR), donde intervienen moléculas como IL-1, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-17.

No obstante, Zinsser y Tamiya no identificaron directamente a una citocina (9), sino que esto se dio hasta 1957, durante un estudio realizado por Isaacs y Lindenmann sobre la interferencia que producía el Virus Influenza inactivado en el crecimiento de virus vivo en fragmentos de membrana corioalantoidea de pollo. En este estudio, observó que una vez que el virus inactivo se incubaba con la membrana, se liberaba un factor que tenía la capacidad de inducir interferencia en piezas frescas de la membrana corioalantoidea, y que este factor primero era detectable en la membrana y luego era liberado al fluido circundante. A este factor lo denominaron Interferón (IFN), por su capacidad de interferir con la replicación viral (10).

En 1966, Bloom y Bennett realizaron un estudio investigando los mecanismos celulares implicados en la HTR, un tema de mucho interés en la década de los sesenta. En el estudio, utilizaron un modelo *in vitro* utilizando tubos capilares para estudiar la inhibición de la migración de células en cobayos sensibilizados con tuberculina. Para este momento, se sabía

que tanto macrófagos como linfocitos eran las principales células mediadoras de la HTR, sin embargo, los autores querían evaluar cuál de estas células tenía mayor actividad inmunológica. El experimento permitió identificar que la inhibición de la migración de los macrófagos es mediada por linfocitos sensibilizados a través de la producción de un factor soluble, que se produce en presencia del antígeno específico, y que este factor soluble probablemente era una proteína, pues al utilizar puromicina (sustancia que inhibe la síntesis proteica) el proceso de inhibición de la migración no ocurría (11).

Más adelante, aumenta el interés sobre las respuestas inmunológicas mediadas por células ante antígenos específicos, y en los mecanismos involucrados en la interacción de antígenos con poblaciones de células linfoides de animales sensibilizados previamente. En este contexto, Dumonde y colaboradores, reconocen la presencia de cuatro fenómenos: 1) la producción y transferencia de células en la HTR, 2) la activación de linfocitos por antígenos específicos, 3) el efecto citopático y citotóxico de los linfocitos sensibilizados sobre poblaciones celulares que portan el antígeno específico y 4) la inhibición de la migración de macrófagos (12).

Los autores describen y muestran evidencia de que estos cuatro fenómenos son mediados por factores biológicos solubles que se generan durante la interacción de linfocitos sensibilizados con antígenos específicos, y que estos factores son activos en ausencia de las células que los generaron, de hecho, al evaluar el efecto citopático y la inhibición de la migración se observó que no se requería la adición de nuevos linfocitos para expresar la actividad del factor biológico. Asimismo, determinaron que este factor soluble poseía características que lo diferenciaban de un antígeno, un anticuerpo o un complejo antígeno – anticuerpo, además que tenía la habilidad de estimular el metabolismo del ADN en linfocitos que han sido sensibilizados y que tenía la capacidad de regular las respuestas inmunológicas. Proponen el uso del término “linfoquina” (*Lymphokine*) para referirse a estos factores solubles de la inmunidad celular generados por la activación de linfocitos (12).

Más adelante, Stanley Cohen y colaboradores señalan que las interacciones entre linfocitos y otras células son la base de los efectos cooperativos y supresivos en la producción de anticuerpos y en varias reacciones inmunológicas mediadas por células; y que, si estas reacciones involucran a las células T, se pueden considerar como manifestaciones de la

inmunidad mediada por células. A pesar de que no se sabía si los mismos linfocitos T participaban en cada caso, sí se sabía que los factores solubles producidos por los linfocitos estaban involucrados en ambos tipos de procesos (13).

Los autores planteaban que algunas sustancias efectoras involucradas en fenómenos cooperativos podrían estar relacionadas con las linfoquinas que participan en reacciones mediadas por células. Asimismo, observaron que sustancias como el factor inhibidor de la migración (MIF), junto con otras moléculas con propiedades biológicas y fisicoquímicas similares a las linfoquinas, pueden detectarse en cultivos replicativos de células no linfoides. Además, demostraron que diversas actividades análogas a las de las linfoquinas – entre ellas, la quimiotaxis de macrófagos y linfocitos – pueden generarse tras la infección *in vitro* o *in vivo* de células linfoides y no linfoides por ciertos virus, sugiriendo que la producción de estos mediadores constituye un fenómeno biológico general y no exclusivo de los linfocitos (13).

A partir de estas observaciones, los autores sugirieron que la producción de linfoquinas representa un fenómeno biológico general que desempeña un papel en diversos aspectos de la defensa del hospedador y proponen el término de “citocinas” (*Cytokines*) para referirse de forma general a las sustancias o factores mediadores, siendo las linfoquinas un subconjunto de citocinas producidas por una clase específica de células, es decir los linfocitos, que son activadas de formas particulares (13).

Más adelante, Carswell y colaboradores, descubren, en el suero de ratones infectados con el bacilo de Calmette-Guérin, un factor que es capaz de inducir la necrosis hemorrágica en tumores. Los autores identifican que este factor es producido por los macrófagos activados al ser estimulados por endotoxinas bacterianas y lo nombran Factor de Necrosis Tumoral (TNF) (14). Posteriormente, se observó que la liberación de TNF podía causar fiebre, diarrea, shock y muerte al ser inyectado en ratones, lo que generó la hipótesis de que el TNF y otros factores activadores de los linfocitos podrían ser mediadores endógenos de endotoxicidad. De hecho, actualmente se sabe que las citocinas están involucradas tanto en la activación de leucocitos y fiebre, como en otros procesos como la diferenciación celular, el desarrollo y el mantenimiento de la homeostasis, entre otros (15).

El descubrimiento del TNF y su caracterización establecieron una nueva era en la inmunología. A partir de ese momento, se produjo una intensa búsqueda y caracterización de nuevas citocinas, a esto se le sumó el desarrollo de nuevas técnicas como la cromatografía líquida de alta resolución, la microsecuenciación y técnicas de biología molecular que permitieron la purificación y secuenciación de citocinas secretadas en sobrenadantes de cultivo, así como la clonación de citocinas, la expresión de sus formas recombinantes y la identificación de nuevas citocinas (15).

## **1.2 Clasificación de las citocinas**

Las citocinas pueden clasificarse según distintos criterios, como: su estructura molecular, su función biológica o el tipo celular que las produce. Antes de profundizar en estas clasificaciones, es importante señalar que su utilidad radica en facilitar la comprensión de las vías de respuesta del huésped. No obstante, las citocinas presentan una gran versatilidad: pueden ser secretadas por diversos tipos celulares y ejercer funciones diferentes e incluso opuestas según el contexto fisiológico o patológico. Esta plasticidad funcional les permite modular la respuesta inmune de manera compleja y dinámica (5).

Según su función biológica, las citocinas pueden clasificarse en proinflamatorias o antiinflamatorias. Las citocinas proinflamatorias incluyen a la IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN, entre otros. Estas citocinas facilitan las reacciones inflamatorias y tienden a estimular células inmunocompetentes. El principal papel de estas citocinas es comunicar a los tejidos circundantes la aparición de una infección o una lesión. Estas citocinas pueden entrar a la circulación sistémica, produciendo activación de células inmunes y alteraciones en la fisiología del organismo como fiebre y reacciones de fase aguda (5).

Las citocinas proinflamatorias tienen propiedades inmunitarias que benefician al organismo contra invasiones por bacterias y otros microorganismos del entorno o de la microbiota de la piel y el tracto gastrointestinal. Una característica común de las citocinas proinflamatorias es que se liberan de forma coordinada a partir de la activación de macrófagos y modulan la respuesta inmune para proteger al organismo (5).

No obstante, es importante considerar que una respuesta inflamatoria excesiva puede llevar a inflamación crónica y alterar las vías responsables del mantenimiento de la homeostasis causando problemas de salud como cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedades gastrointestinales y enfermedades relacionadas con el envejecimiento, e incluso puede contribuir a la iniciación y propagación de respuestas autoinmunes (5).

Por otro lado, las citocinas antiinflamatorias incluyen a la IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, al antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA) y al factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), estas son un grupo de moléculas inmuno-reguladoras que inhiben el exceso de respuestas inflamatorias dada por las citocinas proinflamatorias. Bajo condiciones fisiológicas, las citocinas antiinflamatorias limitan los potenciales efectos nocivos de sustancias o la expresión exacerbada de reacciones inflamatorias. Por ejemplo, la IL-10 inhibe la producción de varias citocinas proinflamatorias y también tiene un efecto antiinflamatorio en eosinófilos, basófilos y mastocitos (5).

Se ha demostrado que pueden ser beneficiosas en varias condiciones clínicas que se asocian con exceso de inflamación, pudiendo utilizarse como tratamientos para enfermedades relacionadas con inflamación, sin embargo, bajo condiciones patológicas, las citocinas antiinflamatorias pueden sobre compensar y suprimir la respuesta inmune, exponiendo al organismo al potencial desarrollo de infecciones sistémicas (5).

Si la clasificación se basa en la célula que la produce, las citocinas pueden ser de tipo I o de tipo II. Las citocinas de tipo I, como IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$  y TNF- $\beta$ , son producidas por las células Th1 CD4<sup>+</sup> y se asocian con las respuestas inflamatorias celulares, tal como la activación de macrófagos. Mientras que las citocinas tipo II son producidas por las células Th2 CD4<sup>+</sup>, en este grupo se incluyen la IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13. Estas citocinas participan en procesos inflamatorios distintos al primer grupo, siendo relacionadas con procesos de alergia, asma, dermatitis atópica y pueden inhibir ciertas formas de autoinmunidad (5,7). Posteriormente se descubre la existencia de un tercer grupo de células T CD4<sup>+</sup>, las cuales se caracterizan por producir la IL-17, por lo que se les denomina Th17 y desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmune contra bacterias extracelulares y hongos, y sirven como puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa (16).

Una de las clasificaciones utilizadas con más frecuencia es por familias funcionales donde se incluyen los TNFs, implicados en la inflamación, apoptosis y activación endotelial; los IFNs, con un papel fundamental en la defensa antiviral y la activación de macrófagos; los factores de crecimiento hematopoyético, como GM-CSF, G-CSF y M-CSF; las quimiocinas, que dirigen el tráfico celular mediante señales de quimiotaxis y las ILs que regulan funciones como la activación, proliferación y diferenciación celular (5,17).

Las citocinas se agrupan en clases estructurales según sus dominios de estructura secundaria. La primera clase presenta un haz de cuatro hélices y desempeña un papel fundamental en la hematopoyesis y en la inmunidad innata y adaptativa. La segunda clase adopta una estructura de lámina  $\beta$  plegada y regula principalmente el crecimiento y la diferenciación celular, además de contribuir con la regulación inmunitaria (p. ej., IL-1, TNF- $\alpha$ ) (18). En el caso la IL-17, esta adopta una estructura inusual de nudos de cisteínas propios de esta familia de citocinas (1).

### **1.3 Nuevos hallazgos**

En la actualidad, el número total de citocinas descritas en seres humanos no es claro, pero se sabe que asciende a más de 130 citocinas clasificadas en distintas familias, y es probable que este número siga en ascenso (19,20). Un análisis genómico del 2025 evaluó la arquitectura genética de los niveles circulantes de citocinas e identificó un total de 629 genes humanos asociados con al menos una citoquina, ya sea como ligandos, receptores o componentes moleculares involucrados en su regulación (21).

Para inicios del siglo XXI, se habían reportado alrededor de 30 citocinas, pertenecientes al grupo de las ILs y para el 2019, se hace el primer reporte de la IL-41, siendo la interleucina nombrada más recientemente. Sin embargo, se sabe que muchas citocinas pertenecientes a otros grupos no han sido nombradas y que cuando se habla de una citocina específica, más que a una proteína individual, se hace referencia a una familia de citocinas, que están compuestas por una diversa cantidad de miembros y que poseen múltiples propiedades biológicas (15).

En las últimas décadas, el campo de estudio de las citocinas ha experimentado una notable expansión que ha sido impulsada por los avances en la comprensión de su biología, el desarrollo de nuevas tecnologías terapéuticas y el surgimiento de enfermedades que han puesto en evidencia su papel central en la inmunidad.

Recientemente, en un estudio publicado en el 2022, se utilizó una estrategia computacional para establecer un modelo predictivo que permite construir perfiles de citocinas específicos de enfermedades, en éste, se asociaron conjuntos de genes patogénicos relacionados con más de 11 000 enfermedades con 126 citocinas. Los autores calcularon un puntaje entre las 126 citocinas y el conjunto de genes humanos, estableciendo el perfil de citocinas específico de cada enfermedad. Estos perfiles reflejan la participación específica de las citocinas en los mecanismos inflamatorios de cada patología, y fueron validados con literatura científica para 171 enfermedades, encontrando una correlación estadísticamente significativa en 95 enfermedades (19).

Los principales hallazgos de este estudio indican que las citocinas asociadas a los genes se agrupan en seis grupos funcionales: TGFs, quimiocinas, TNFs, IFNs, ILs y un grupo sin clasificar; y los perfiles inflamatorios permitieron distinguir entre las clases de enfermedades, ya sean inmunológicas, infecciosas, cardiovasculares, metabólicas y neoplásicas, sin embargo, también observaron que existen esquemas de citocinas comunes compartidas entre las distintas clases de enfermedades. Asimismo, se observó que enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) o la tuberculosis presentan una red particularmente densa de interacciones entre los genes asociados a la enfermedad y diversas citocinas, lo que sugiere una respuesta inflamatoria más directa. Estos hallazgos pueden ser claves para identificar blancos terapéuticos específicos según el perfil inmunológico de cada enfermedad, estableciendo nuevos enfoques de tratamiento o combinaciones de terapias según el fenotipo específico (19).

De hecho, Bohmer y colaboradores indican que la inmunoterapia con citocinas es un campo que cada vez toma más importancia para el tratamiento de cáncer, enfermedades infecciosas, autoinmunidad y otros padecimientos, debido a sus características inmunomoduladoras; combinándose con otros tratamientos como moléculas pequeñas y anticuerpos monoclonales. (8).

El IFN- $\alpha$ , fue la primera citocina aprobada por la FDA, en 1986, para el tratamiento de la leucemia de células pilosas, y más adelante sus aplicaciones clínicas incluyeron el melanoma, el sarcoma de Kaposi y las Hepatitis B y C y a partir de esto, otras citocinas se han utilizado y aprobado para tratar varias enfermedades. Sin embargo, el uso clínico de las citocinas también representa un reto, debido a su corta vida media, su naturaleza pleiotrópica y sus efectos no deseados que causan una disminución de su eficacia y una toxicidad sistémica severa, como es la tormenta de citocinas o el síndrome de fuga capilar sistémico, por esta razón ha cobrado importancia las estrategias recientes en bioingeniería y sistemas de liberación para mejorar la eficacia y la seguridad con las terapias con citocinas. Dentro de estas nuevas estrategias se incluyen la PEGilación o conjugación con polietilenglicol (PEG), las proteínas de fusión y los sistemas de liberación controlada como nanopartículas, microesferas y geles que han demostrado prolongar la vida media de las citocinas, dirigir su acción hacia los tejidos específicos y reducir sus efectos adversos (8).

Además, está cobrando importancia la administración de citocinas mediante terapias celulares, especialmente CAR-T, donde la co-administración de citocinas puede potenciar la actividad antitumoral en tumores sólidos. Paralelamente, las células madre mesenquimales (CMM) se exploran como vehículos debido a su fuerte tropismo natural hacia tumores, por lo que se está investigando el uso de estas células para administrar citocinas como la IL-2, IL-12 o IFN- $\beta$ . Aunque este enfoque aún se encuentra en etapas tempranas de investigación (8).

En esta misma línea de avances terapéuticos, Takeuchi, en una investigación realizada en el 2022, indica que existe un grupo de enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmune, cuya etiología aún no ha sido completamente elucidada. A este grupo de enfermedades se les denomina enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad (EIMI), e incluye enfermedades como la artritis reumatoide (AR), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), PsO, y EA, entre otras. El autor indica que los tratamientos dirigidos a blancos moleculares han tenido un enorme impacto en los pacientes con EIMI y han contribuido a mejorar la comprensión de sus mecanismos fisiopatológicos (22).

En busca de posibles blancos moleculares, se han desarrollado gran cantidad de drogas dirigidas contra citocinas o receptores de citocinas y se han introducido dentro de la práctica

clínica, lo que demuestra su potencial como blancos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades complejas (22).

En los últimos años, la identificación de células linfoides innatas (ILC's) y sus perfiles de citocinas distintivos, que se clasifican en los grupos 1, 2 y 3, han revelado nuevas capas de complejidad en la regulación inmune. Así como el descubrimiento de nuevas familias de citocinas, que ha permitido obtener un mayor entendimiento de la regulación del sistema inmune; en particular, la familia de citocinas IL-17 que ha cobrado relevancia al reportarse que poseen un papel fundamental en la autoinmunidad, la inflamación tisular y la defensa del huésped. Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos que buscan definir con mayor precisión su función y explorar su potencial como una nueva opción terapéutica (23).

## CAPÍTULO 2: FAMILIA IL-17

En 1993, Rouvier y colaboradores identificaron al gen *CTLA-8*, al realizar un análisis de una biblioteca de ADNc generada de células linfoides murinas estrechamente relacionadas. Este gen mostró tener una expresión altamente específica, detectándose únicamente en ciertos clones de hibridomas de células T activadas. Por medio de análisis de Southern blot revelaron que este gen estaba presente como un gen de copia única en tres genomas: ratón, ratas y seres humanos. Los autores utilizaron hibridación *in situ* para determinar la ubicación de este gen y descubrieron que se encuentra en la región cromosómica 1A en ratones y en 2q31 en seres humanos. Además, descubrieron que la región 3'UTR del ARN mensajero de *CTLA-8* contiene repeticiones ricas en adenina y uracilo (AU), los cuales son elementos conocidos por conferir inestabilidad al ARN y regular la expresión de genes relacionados con citocinas, factores de crecimiento y oncogenes (24).

Asimismo, los investigadores descubrieron que este gen tenía un marco de lectura abierto (ORF) que codificaba por una posible proteína de 150 aminoácidos, la cual compartía una homología del 57 % en 146 aminoácidos con la proteína codificada por el gen ORF13 del Herpes Virus Saimiri. Esta proteína, ORF13, ya se había reportado previamente en células infectadas por virus donde era reconocida por un antisuero antipeptido, además, se había visto que este virus era capaz de transformar células T de monos no *Saimiri*, de modo que este herpes virus presentaba características que lo relacionaban con las células T. De hecho, dos proteínas codificadas por los genes *ORF14* y *ORF15*, que se encuentran cerca del *ORF13* en el genoma del Herpes Virus Saimiri, mostraban homologías con dos moléculas relevantes en la respuesta inmune (24).

El gen *ORF14* es homólogo al superantígeno codificado por el virus del tumor mamario murino (MMTV), el cual induce la proliferación de linfocitos T CD4+ (25). Mientras que *ORF15* muestra similitud con el CD59, el cual regula el complemento al proteger contra la lisis (26).

Todas estas observaciones, les permitieron a los autores sugerir que el gen *CTLA-8* podría pertenecer a un grupo de genes celulares funcionales capturados por el virus, el cual codifica por una proteína que se relaciona con el sistema inmunitario o con la muerte o supervivencia

celular (24). Más adelante, Yao y colaboradores identifican y clonan por primera vez el gen de la IL-17, a partir de una biblioteca de ADNc de células T CD4<sup>+</sup> humanas activadas, el cual mostró una homología del 72 % con el gen ORF13 del Herpes Virus Saimiri (HVS13) y una homología del 63 % con el CTLA-8 murino, lo que sugería que era una citocina conservada evolutivamente y que el virus podría haberla adquirido para modular la respuesta inmune del huésped (27).

Por medio de secuenciación de ADN, los investigadores determinaron la secuencia completa del gen y descubrieron que el gen codificaba por una proteína de 155 aminoácidos que poseían un péptido señal en el extremo N-terminal, lo que indicaba que era una proteína secretada. Este hallazgo lo confirmaron al clonar el gen en un vector de expresión e introducirlo en células CV1/EBNA, donde al analizar los productos proteicos por medio de Western blot, observaron que la proteína recombinante IL-17 se secretaba en una forma glicosilada y una forma no glicosilada (27).

Por medio de ensayos utilizando una proteína de fusión IL-17-Fc y sobrenadantes de células transfectadas con IL-17, observaron que esta proteína era capaz de inducir la producción de IL-6, IL-8 y mejorar la expresión de la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) en fibroblastos humanos, lo que sugiere que se trata de una citocina proinflamatoria que promueve la activación y reclutamiento de células inmunitarias al sitio de inflamación (27).

Más adelante, en otro estudio, Yao y colaboradores identificaron un receptor capaz de unirse a CTLA-8 y a HVS13, el cual no había sido relacionado con otras familias de receptores de citocinas identificadas previamente. En esta investigación, los autores demostraron que tanto el HVS13 como la IL-17 (o CTLA-8 murino) son citocinas capaces de activar la vía de NF- $\kappa$ B, estimular la secreción de IL-6 en fibroblastos y estimular la proliferación de células T y que estos efectos se producían a partir de la interacción entre el HVS13 y la IL-17 y un receptor de superficie específico, al que denominaron IL-17R (28).

Los autores explican que el IL-17R posee características estructurales que lo diferenciaban de otras familias de receptores, como la presencia de 12 residuos de cisteína en el dominio extracelular que están posicionados de manera distinta a la característica de los receptores de la superfamilia de inmunoglobulina o del TNF; o una cola citoplasmática grande en tamaño, de 521 residuos, cuya secuencia de aminoácidos no muestra homología aparente con el

dominio catalítico de otros receptores del factor de crecimiento descritos hasta ese momento. Además, logran identificar que el receptor IL-17R está expresado ampliamente en tejidos y células, tal como se observa en otros receptores de citocinas y que una forma soluble recombinante del receptor fue capaz de bloquear la activación de la vía NF- $\kappa$ B, la secreción de IL-6 y la proliferación de células T. Por lo que estos hallazgos confirmaron que la IL-17 y el receptor IL-17R forman un nuevo eje funcional en la inmunidad (28).

No obstante, no fue sino hasta el 2005 que el interés en esta familia de citocinas comenzó a tener relevancia, al descubrirse que la IL-17 era la citocina característica de un linaje distinto de células T cooperadores, las células Th17, que se caracterizaban por la expresión del factor de transcripción maestro receptor huérfano gamma relacionado con el receptor de ácido retinoico (ROR $\gamma$ t) (1). Los investigadores demostraron que las células Th17 representaban un linaje distinto de células T, no solo por su perfil único de citocinas efectoras, sino por su desarrollo independiente de los elementos de señalización claves para la diferenciación en los linajes clásicos Th1 y Th2 (29).

Harrington y colaboradores descubrieron que al activar las células T vírgenes en presencia de la IL-23, la diferenciación hacia Th17 ocurría e incluso se veía potenciado en ausencia de factores claves para la diferenciación de los linajes Th1 y Th2 como STAT1, T-bet, STAT4 y STAT6. Además, observaron que el desarrollo de Th17 se veía inhibido por el IFN- $\gamma$ , una citocina de tipo 1, y por la IL-4, una citocina de tipo 2, no obstante, una vez que las células Th17 estaban diferenciadas, se volvían resistentes a las señales supresoras de citocinas típicas de Th1 o Th2, lo que demuestra que se trata de un linaje estable e independiente (29). A partir de este descubrimiento, se empieza a definir una familia más amplia de citocinas relacionadas estructural y funcionalmente, que se conoce como familia IL-17.

Posteriormente, se observó que efectos asociados a la liberación de IL-17, se producían entre las cuatro a ocho horas posteriores al daño en epitelio o a la activación de los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), lo cual sugiere que una parte importante de la liberación de IL-17 estaba asociada a células de la inmunidad innata y no solo a los linfocitos Th17, planteando la idea que muchas de estas células innatas productoras de IL-17 debían encontrarse en tejidos de barrera, como la piel, la mucosa intestinal y los pulmones, por su

contacto con el ambiente externo que les permite detectar rápidamente señales de estrés, lesión o infección (30).

Entre las células innatas productoras de IL-17, se encuentran los linfocitos T  $\gamma\delta$ , que son un subtipo de células T asociadas a la protección de las mucosas. Estas células se dividen en dos categorías: las células T  $\gamma\delta$  de memoria o expuestas a antígeno y las células T  $\gamma\delta$  vírgenes o no expuestas a antígeno, esta división se basa en ciertos marcadores de superficie, como el CD27 y la capacidad de las células de producir IFN $\gamma$  o IL-17, respectivamente; lo que depende de su programación en el timo, en donde se seleccionan en función de la intensidad de señal de su receptor de células T (TCR) (30).

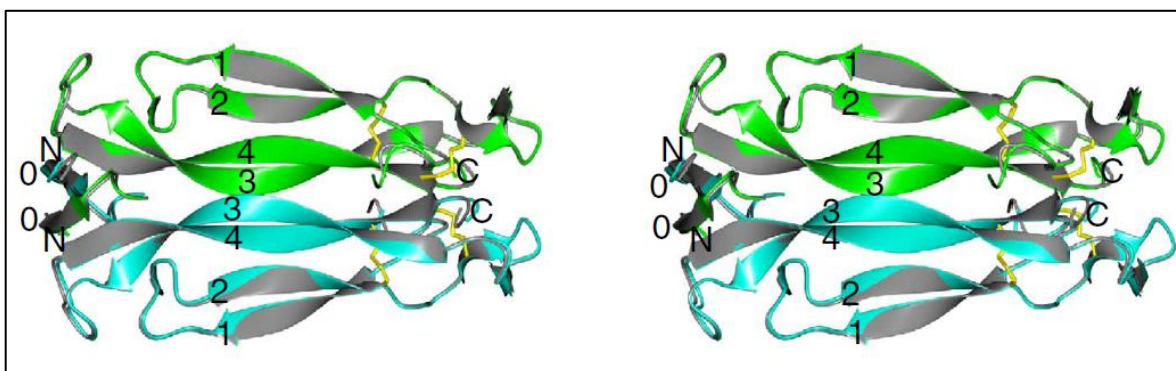
Otras células capaces de producir IL-17, son las células linfoides innatas tipo 3 (ILC3) que residen en nódulos linfáticos periféricos, el bazo y la lámina propia del intestino, las cuales también producen IL-22 y son estimuladas por la IL-23, que es un mediador de la inflamación. Asimismo, las células asesinas naturales T invariantes (iNKT) también son capaces de producir IL-17 al responder a antígenos glicolipídicos presentados por la molécula CD1 (30). Existen otros reportes que indican que ciertas células de origen mieloide, como los neutrófilos o las células de la microglía pueden producir IL-17, en ciertas condiciones, sin embargo, el proceso es menos conocido y controversial (1).

## **2.1 Características de la Familia IL-17**

La familia IL-17 está compuesta por seis citocinas denominadas IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) y IL-17F que se relacionan estructuralmente, pero que presentan heterogeneidad en cuanto a su expresión, funciones biológicas, afinidad por receptores específicos y participación en procesos inmunopatológicos (1). De este grupo, IL-17A e IL-17F son las que más se relacionan entre sí, ya que presentan mayor homología, sus genes se encuentran localizados en la misma región cromosómica y son producidas principalmente por las células Th17 (4).

Las citocinas de esta familia, cumplen la característica de adoptar una arquitectura de plegamiento tipo nudos de cisteína, que es análogo al factor de crecimiento nervioso (NGF) y al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), aunque se diferencia de estos por

la ausencia de puentes disulfuro (1,31) (ver figura 1). Cabe resaltar, que este tipo de estructura no está presente en otras subclases de citocinas (1).



**Figura 1.** Representación estereoscópica de la estructura general del dímero de IL-17A no unido. Los extremos N y C terminal, así como los elementos secundarios se indican en la imagen, los enlaces disulfuro se forman como barras amarillas. Tomado de (32).

### **IL-17A.**

Esta citocina es el miembro fundador de la familia de IL-17, y a su vez es la más estudiada. Se produce principalmente por las células CD4<sup>+</sup> Th17, pero también es secretada por las células T CD8<sup>+</sup>, las células T  $\gamma\delta$ , las células iNKT y las células ILC3. Su señalización ocurre por medio del receptor heterodimérico compuesto por IL-17RA e IL-17RC, que activa las vías de NF- $\kappa$ B, MAPK y C/EBP y otros mecanismos no canónicos de estabilización de ARNm a través de TRAF2/5 y HuR, lo que al final desencadena la expresión de genes proinflamatorios, quimiocinas y AMPs (1,33)

La IL-17A cumple funciones esenciales en la defensa del organismo frente a infecciones, especialmente aquellas causadas por microorganismos extracelulares como *Candida* o *Klebsiella*. Sin embargo, su expresión y desregulación también se asocian con el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas como PsO, EA y la artritis psoriásica (1).

### **IL-17B.**

Aún no está claro cuál es el papel de esta citocina en la inmunidad, por lo que sigue siendo objeto de investigación. Se expresa en una variedad de tejidos no linfoides, como cartílago,

epitelio intestinal, sistema nervioso central e incluso en ciertas líneas tumorales. Comparte el receptor, IL-17RB, con la citocina IL-17E, pero teniendo menor afinidad que esta. Tiene una dualidad de funciones, pues, por una parte, induce la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , en monocitos y ciertas líneas tumorales; pero, por otro lado, funciona como antagonista de la señalización por IL-17E en los procesos inflamatorios de las mucosas (1,34). Se ha visto, que, en seres humanos, los niveles elevados de IL-17B se asocian con la progresión de cánceres como el de páncreas, pulmón y mama (1).

### **IL-17C.**

La IL-17C promueve la respuesta protectora antimicrobiana y el mantenimiento de la barrera cutánea e intestinal. Esta citocina es principalmente producida por células epiteliales, en respuesta a señales inflamatorias como la estimulación con ligandos de los receptores tipo Toll (TLR) TLR2 y TLR5 o con citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  o IL-1 $\beta$ , lo que permite que actúe como una respuesta autocrina local rápida ante el daño epitelial. También se ha visto que células T CD4+, células dendríticas y macrófagos pueden inducir la expresión de esta citocina en tejidos inflamados (33). La IL-17C actúa por medio del receptor heterodimérico compuesto por IL-17RA e IL-17RE, que activa vías similares a la IL-17A, como NF- $\kappa$ B y MAPK (1,33).

La IL-17C producida por queratinocitos y neuronas cutáneas, protege a neuronas sensoriales periféricas durante la reactivación del Virus Herpes Simple (VHS), promoviendo la supervivencia y el crecimiento para el reemplazo de nervios dañados. Asimismo, las neuronas cutáneas promueven la inflamación de la piel por medio de esta IL-17C, por lo que ha sido implicada en enfermedades inflamatorias como la PsO (1).

### **IL-17D.**

La IL-17D, es la citocina menos caracterizada de esta familia. Se expresa en una amplia variedad de tejidos saludables, como cerebro, corazón, pulmón, páncreas, músculo esquelético y tejido adiposo, además, se ha encontrado aumentada en tumores y durante infecciones virales. Sin embargo, se sabe muy poco sobre sus mecanismos de acción y su receptor aún no se ha identificado (33). Se ha demostrado que la estimulación de IL-17D en

células endoteliales puede inducir una respuesta clásica de citocinas proinflamatorias, que incluye a la IL-6, IL-8 y GM-CSF. Asimismo, modelos murinos deficientes de IL-17D han mostrado que la IL-17D cumple un papel en vigilancia viral y de tumores mediada por células NK (1).

### **IL-17E.**

Esta citocina también se conoce como IL-25. Es el miembro más atípico de la familia IL-17, tanto en términos de homología, como en funciones biológicas. A nivel proteico, mantiene solo del 16 % al 20 % de similitud en la secuencia con la IL-17A, IL-17B o IL-17C. A diferencia de los otros miembros que promueven una inflamación neutrofílica, la IL-17E induce respuestas inmunes de tipo 2, como la producción de IL-4, IL-5 e IL-13, y la activación de eosinófilos, basófilos y células Th2 (1,33).

Se produce tanto en células inmunes como en epitelios, especialmente ante infecciones parasitarias o estímulos alérgicos. Su receptor está compuesto por IL-17RA e IL-17RB, y su señalización promueve tanto la defensa contra helmintos como el desarrollo de condiciones alérgicas como el asma. Curiosamente, la IL-17E también puede inhibir la diferenciación Th17 y reducir la producción de IL-23, mostrando un potencial regulador en enfermedades autoinmunes (1).

### **IL-17F.**

La IL-17F comparte muchas similitudes con la IL-17A en términos de funciones y fuentes celulares, de hecho, es la citocina con mayor homología con la IL-17A (55 %). Ambas existen como homodímeros, pero también puede formar el heterodímero IL-17AF. Todas las formas de citocina inducen señales a través de un receptor heterodimérico de IL-17RA e IL-17RC. Debido a que utilizan el mismo complejo de receptor, la IL-17A, IL-17AF y IL-17F activan vías de señalización cualitativamente similares, sin embargo, los homodímeros de IL-17A inducen señales mucho más potentes en comparación con los homodímeros de IL-17F, debido a que su afinidad por IL-17RA es menor. Se cree que la forma heterodimérica, IL-17AF, posee una intensidad de señalización intermedia (1).

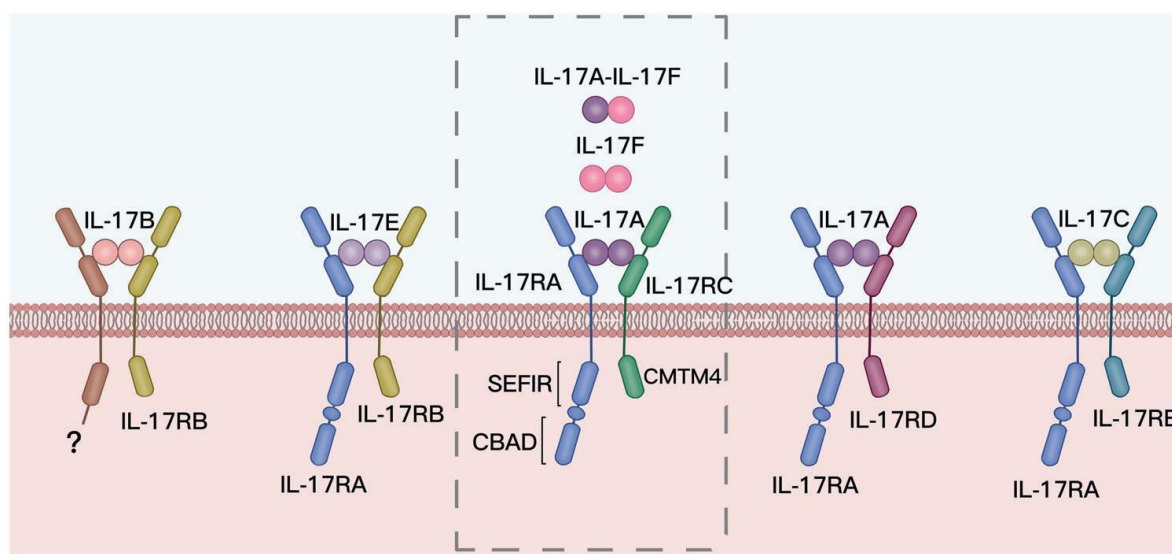
La IL-17F es funcionalmente redundante con la IL-17A, con respecto a la inducción de mediadores inflamatorios y en la respuesta inmune de mucosas y epitelios frente a patógenos.

Se ha observado que mutaciones en el gen *IL17F* se han asociado a una mayor susceptibilidad a infecciones mucocutáneas por *Candida albicans* (1,33).

## 2.2 Receptores de IL-17

Como se indicó anteriormente, la señalización de estas citocinas se lleva a cabo a través de la familia de receptores IL-17R, la cual está compuesta por cinco subunidades denominadas IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD y IL-17RE. El receptor IL-17RA es el miembro fundador de esta familia y funciona como un correceptor que es utilizado por varios ligandos de la familia IL-17 (4).

Estos receptores son glicoproteínas transmembrana de paso único que se caracterizan por compartir un dominio citoplasmático conservado denominado SEFIR (expresión similar a los genes del factor de crecimiento de fibroblastos e IL-17R) que es análogo del dominio del receptor tipo Toll y del receptor de IL-1 (dominio TIR), encontrado en los TLR y en los receptores de IL-1 (1,33). Los receptores de IL-17 también contienen dominios extracelulares con motivos fibronectina tipo III, responsables de la unión a ligandos y de la dimerización del complejo receptor previo a la señalización (4). Además del SEFIR, IL-17RA y IL-17RC presentan una extensión terminal denominada SEFEX (extensión del dominio SEFIR), esencial para la señalización mediada por IL-17 (ver figura 2) (4).



**Figura 2.** Representación gráfica de las citocinas de la familia IL-17 y los receptores de la familia IL-17R. La familia de receptores IL-17 consta de cinco receptores diferentes que

comparten el motivo SEFIR. IL-17RA, la subunidad común a todos los demás receptores, también consta de un dominio inhibitor CBAD (dominio de activación de C/EBP $\beta$ ). Tomado de (35)

La familia IL-17R está ampliamente distribuida en el organismo, sin embargo, la distribución de los diferentes receptores no es uniforme. Por ejemplo, el receptor IL-17RA está ampliamente expresado, mientras que IL-17RC se expresa principalmente en células epiteliales y mesenquimales, lo que restringe la señalización por IL-17A a estos dos tipos de células. Recientemente se descubrió que IL-17RD se une a IL-17RA para formar un receptor heterodímero que solo es capaz de unir a IL-17A/A, pero no las formas IL-17A/F ni IL-17F/F (35).

La interacción funcional entre el heterodímero de IL-17A/F con el complejo receptor formado por IL-17RA e IL-17RC representa el modelo más caracterizado, siendo fundamental para desencadenar las señales proinflamatorias características de la familia (1). Sin embargo, la diversidad de receptores y ligandos que conforman las moléculas de señalización de la familia IL-17, confiere a sus miembros la capacidad de ejercer funciones específicas en distintas partes del organismo. La distribución de estos receptores, así como las propiedades asociadas a su unión con los ligandos continúan siendo áreas activas de investigación, lo que refleja la complejidad de esta vía de señalización (35).

### **2.3 Vías de señalización de IL-17**

Para los efectos de este trabajo, se describirán las vías de señalización de la familia IL-17, a partir de los mecanismos descritos para IL-17A e IL-17F, ya que, como se explicó anteriormente, son los miembros mejor caracterizados de la familia IL-17 (ver figura 3).



degradación de la subunidad I $\kappa$ B. Esto libera a NF- $\kappa$ B para su translocación nuclear, promoviendo la transcripción de genes proinflamatorios como IL-6, TNF, quimiocinas como CXCL1, CXCL8/IL-8; metaloproteinasas de matriz (MMPs) y AMPs como defensinas y lipocalina-2 (1,4).

Paralelamente, la activación de TRAF6 también desencadena la activación de la vía de proteína quinasas activadas por mitógenos (MAPK), que incluye la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), p38 y la quinasa N-terminal c-JUN (JNK); lo cual promueve la activación de la proteína activadora-1 (AP-1), un complejo de factores de transcripción que también regula la expresión de genes inflamatorios (4).

También se ha descrito la activación de C/EBP $\beta$  y  $\delta$ , particularmente mediada por un dominio específico del receptor IL-17RA llamado CBAD (dominio de activación de C/EBP $\beta$  y  $\delta$ ), que es independiente del dominio SEFIR y el cual está implicado en el control negativo de la señalización mediante la interacción con los inhibidores A20 y TRAF3, que se unen a CBAD y atenúan la señal, previniendo una inflamación excesiva (4).

Además de la regulación transcripcional, IL-17 activa una vía no canónica centrada en la estabilización postranscripcional del ARNm de genes que codifican productos inflamatorios de vida media corta. Esta vía implica a las proteínas TRAF2 y TRAF5, que permiten el reclutamiento de proteínas reguladoras del metabolismo del ARN, como HuR y Arid5a, facilitando la persistencia de los transcritos de citocinas y quimiocinas (1,33).

Cabe destacar que la IL-17 no actúa en aislamiento, sino que exhibe sinergia con otras señales inflamatorias, como el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ , potenciando la expresión de genes inflamatorios en distintos tejidos (4). Asimismo, interacciona con otras citocinas no inflamatorias, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2), CARD14 y NOTCH influyendo en la reparación tisular, pero también pueden estar asociadas al desarrollo de enfermedades autoinmunes y tumores (35).

Asimismo, los mecanismos de retroalimentación negativa, como la participación de A20 (*TNFAIP3*) y ABIN-1 (*TNIP1*), que bloquean la activación de NF- $\kappa$ B, y USP25, que funciona como antagonista de la actividad de ACT1 y TRAF6; son esenciales para limitar su acción,

tanto a nivel transcripcional como postranscripcional, lo que permite una modulación de los efectos de la IL-17 y evita el desarrollo de la inflamación crónica o autoinmune (1).

### CAPÍTULO 3: IL-17 E INFECCIONES BACTERIANAS

La familia de IL-17 y otras citocinas relacionadas con IL-17, cumplen un rol muy importante en las mucosas, confiriendo protección contra una gran variedad de patógenos extracelulares (36). En particular, la IL-17 cumple una función clave en los pulmones, al proteger al organismo contra la invasión de bacterias, a la vez que contribuye al mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial y la mucosa (37).

Como se mencionó anteriormente, la IL-17 induce la producción del G-CSF y de quimiocinas como CXCL1 y CXCL8, que promueven la acumulación y activación de neutrófilos en los sitios de infección, lo que le confiere un rol protector contra infecciones bacterianas (37). De hecho, se ha observado que cepas murinas deficientes de IL-17 son más susceptibles a varios patógenos respiratorios como *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* (36,38).

La IL-17 en conjunto con la IL-22 promueven la producción de citocinas como CXC y G-CSF en el pulmón y refuerzan la función de barrera y la resistencia al daño, además que incrementan la expresión de AMPs como las  $\beta$ -defensinas, S100A8 y lipocalina-2 con actividad antimicrobiana de amplio espectro (37,39). Adicional a la producción de quimiocinas, la IL-17 puede activar directamente la actividad microbicida de neutrófilos y macrófagos, como se ha observado en infecciones por *S. pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis* y *Chlamydia* (39).

En otros estudios, se ha observado que la IL-17 actúa de forma sinérgica con el IFN- $\gamma$  para favorecer la producción de óxido nítrico (NO), tal como se observa en el estudio de Zhang y colaboradores, en el que lo autores demostraron, a partir de varios ensayos, que la IL-17A potencia los efectos del IFN- $\gamma$ , incrementando la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) y a su vez, la producción de NO en células epiteliales pulmonares y en macrófagos murinos. A pesar que se demostró que la IL-17A, por si sola, no produce efectos significativos, la sinergia con IFN- $\gamma$  es capaz de inhibir el crecimiento intracelular de *Chlamydia* (40).

Otros estudios han demostrado el papel protector de la IL-17C en la inmunidad de las mucosas, la cual, por medio del receptor IL-17RE, induce la producción de AMPs, citocinas

proinflamatorias y quimiocinas en células epiteliales del colon. Además, actúa de forma sinérgica con la IL-22 potenciando la producción de AMPs como S100A8, S100A9, RegIII $\beta$  y RegIII $\gamma$ , para fortalecer la barrera epitelial y la defensa frente a patógenos (41).

A pesar de su papel protector, la IL-17 también puede promover respuestas inflamatorias perjudiciales durante una infección bacteriana. En modelos de sepsis, se ha observado que puede contribuir con la formación de abscesos en ratones infectados con *Bacteroides fragilis* y en otros casos, se ha visto que al neutralizarse la acción de IL-17, los niveles de bacteremia y citocinas y quimiocinas proinflamatorias se reducen, mejorando la supervivencia de los modelos murinos. De igual manera, se ha visto que la IL-17 puede intensificar la inflamación de las vías aéreas en modelos murinos de asma y estar involucrada en patologías cutáneas como dermatitis atópica e inflamación de la piel inducida por *Staphylococcus aureus* (39).

Como se puede observar, la IL-17 cumple funciones duales en la inmunidad contra bacterias, asociándose a respuestas indispensables para la defensa del organismo, como lo es el reclutamiento de neutrófilos y la activación de células efectoras, pero, por otro lado, su desregulación puede desencadenar procesos nocivos que pueden contribuir con la patología que se presentan durante las infecciones.

Tomando en cuenta este panorama, resulta necesario analizar el papel de la IL-17 en la respuesta inmune contra bacterias específicas, ya que la función que desempeña varía de acuerdo al patógeno y al microambiente tisular afectado.

### **3.1 *Staphylococcus aureus***

*S. aureus* es una bacteria Gram positiva extracelular colonizadora de la mucosa nasal en el 30 % de la población general (42). Está asociada a la mayoría de infecciones en la piel en seres humanos, además que ha habido un aumento en cepas resistentes a antibióticos, como las cepas de *S. aureus* multiresistente adquirida en la comunidad (SAMR-AC), que causan infecciones severas en piel como la celulitis o invasivas como neumonía, bacteremia, endocarditis, osteomielitis y sepsis, creando un grave problema de salud pública (43).

La respuesta inmune mediada por neutrófilos está implicada en la defensa contra las infecciones por *S. aureus*, a tal punto que la formación de un absceso de neutrófilos es

característico de las infecciones por *S. aureus*, las cuales suelen ser infecciones piogénicas clásicas. Sin embargo, recientemente las investigaciones se han centrado en el papel de las células T y cómo estas influyen en la respuesta neutrofílica para reforzar la defensa contra *S. aureus* (44).

Varios estudios en seres humanos y animales sugieren que diferentes subconjuntos de células T y las respuestas mediadas por las citocinas que producen están involucradas en la inmunidad contra *S. aureus* (43). En enfermedades genéticas, como el síndrome de Hiper-IgE, caracterizadas por presentar infecciones de piel por *S. aureus* recurrentes, se ha encontrado que hay deficiencia de las células T CD4<sup>+</sup> productoras de IL-17A e IL17F, lo que a su vez compromete el reclutamiento de neutrófilos al sitio de infección y la inducción de AMPs dependientes de IL-17, lo que puede explicar la susceptibilidad a infecciones de estos pacientes (45).

El factor de agregación A (ClfA) de *S. aureus* es un importante factor de virulencia, que en su forma recombinante ClfA<sub>40-559</sub> confiere protección en modelos murinos. Narita y colaboradores demostraron que la inmunización con ClfA<sub>40-559</sub> induce una respuesta mediada por IL-17, ya que los ratones inmunizados produjeron altos niveles de esta citocina y esto se asociaba con una reducción de la carga bacteriana y una mayor supervivencia, mientras que los ratones deficientes de IL-17 no estuvieron protegidos (46).

Los autores observaron que la inmunización promovió la expresión de IL-6 y TGF- $\beta$ , lo que favoreció la diferenciación de células productoras de IL-17, siendo la IL-17A la que se vio aumentada tras la inmunización con ClfA<sub>40-559</sub>. Además, se observó un aumento de citocinas y quimiocinas como CXCL2 y CCL2, asociadas, respectivamente, con el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos en los órganos infectados; mientras que el exceso de neutrófilos se vinculó con la formación de grandes abscesos y daño tisular, la infiltración de macrófagos contribuyó con el control bacteriano (46).

Los hallazgos de este estudio sugieren que la respuesta inmunológica mediada por IL-17A es esencial para la protección inducida por la inmunización con ClfA<sub>40-559</sub> frente a infecciones sistémicas por *S. aureus* (46).

Con respecto a las infecciones cutáneas mediadas por *S. aureus*, Moos y colaboradores demostraron que ratones deficientes de IL-17RA o de IL-17A/F desarrollan infecciones cutáneas espontáneas por *S. aureus*, que vienen acompañadas por una marcada expansión de células T17 (células T  $\gamma\delta$  y células Th17) en ganglios linfáticos de drenaje cutáneo. Sugieren que esta expansión no se debe a un bucle de retrocontrol negativo intrínseco de las células T, sino a la ausencia de señalización por IL-17 en los queratinocitos, lo que favorece la disbiosis y la proliferación bacteriana (42).

Los autores realizaron estudios en ratones con delección específica de IL-17RA en queratinocitos e identificaron que había una mayor susceptibilidad a infección por *S. aureus* y una mayor acumulación de células T  $\gamma\delta$  productoras de IL-17 en estos ratones. Además, observaron que la expansión de células T17 dependía de la microbiota, ya que en condiciones libres de gérmenes no se produjo. Lo anterior sugiere que los queratinocitos son células blanco de la IL-17A y la IL-17F, responsables de coordinar la respuesta antimicrobiana a través de la producción de quimiocinas, alarminas y proteínas antimicrobianas como S100A8 o S100A9, por lo que la señalización mediada por IL-17 puede cumplir un papel esencial para contener la infección cutánea contra *S. aureus* (42).

De manera complementaria, estudios clínicos han mostrado que la IL-17A también posee valor como biomarcador sistémico en infecciones por *S. aureus*. La evolución clínica de la bacteremia por *S. aureus* es heterogénea, incluso bajo la terapia antibiótica adecuada, lo que refleja la importancia de la respuesta inmune del huésped, por esta razón, Cao y colaboradores evaluaron el valor pronóstico de ocho biomarcadores en una cohorte prospectiva de 160 pacientes con bacteremia por *S. aureus*. Los resultados mostraron que concentraciones elevadas de IL-17A, IL-10 y E-selectina en los primeros días de diagnóstico se correlacionaban significativamente con la persistencia de hemocultivos positivos y con la presencia de focos de infección endovascular, incluyendo la endocarditis infecciosa (47).

Cabe destacar, que los niveles séricos de IL-17A precedieron al diagnóstico radiográfico de endocarditis, lo que resalta su utilidad para priorizar estudios de imagen y optimizar el abordaje diagnóstico. Este biomarcador, en conjunto con la IL-10 y la E-selectina, superaron a métricas clínicas convencionales para discriminar entre mortalidad atribuible y no

atribuible, identificando un mayor número de pacientes con fracaso microbiológico o mortalidad que el diagnóstico clínico de endocarditis (47).

Estos hallazgos sugieren que la IL-17A no solo desempeña un rol protector a nivel de barreras epiteliales, sino que también podría emplearse como un biomarcador robusto de riesgo en la bacteremia por *S. aureus*, con potencial para guiar la estratificación pronóstica, priorizar intervenciones diagnósticas – como la ecografía transesofágica – y seleccionar pacientes candidatos a estrategias terapéuticas intensivas (47).

### **3.2 *Klebsiella pneumoniae***

*K. pneumoniae* es un patógeno oportunista, principalmente asociado a neumonía nosocomial y neumonía adquirida en la comunidad, capaz de causar infecciones potencialmente mortales en niños (48). En 2017, fue catalogada como una de las principales amenazas para la salud pública por la Organización Mundial de la Salud (OMS), debido al aumento de la resistencia a los antibióticos y al surgimiento de cepas hipervirulentas (49).

El principal mecanismo de defensa del organismo frente a una infección extracelular por *K. pneumoniae* depende en mayor medida de los neutrófilos y en ese contexto, la IL-17 juega un papel importante al estar involucrada en la movilización y la actividad bactericida de los neutrófilos (48).

En 2001, Ye y colaboradores, llevaron a cabo un estudio en el que demostraron que la IL-17 es producida como parte de la respuesta inmune normal contra la infección por *K. pneumoniae* en los pulmones y que su liberación es paralela al reclutamiento de neutrófilos y la carga bacteriana en el pulmón (50).

En su estudio, utilizaron ratones macho C57BL/6 de seis a ocho meses de edad y los inocularon por medio de administración intratraqueal con  $10^4$  unidades formadoras de colonias (UFC) de *K. pneumoniae* y posteriormente los sometieron a eutanasia en intervalos seriales para determinar los niveles de IL-17 en suero y lavado broncoalveolar (LBA). Se observó que los niveles de IL-17 eran detectables en LBA a partir de las 12 horas de la infección y se mantuvo a 451 pg/mL a las 48 horas posteriores a la infección, sin embargo,

los niveles de IL-17 en suero no fueron detectables durante el periodo que se llevó a cabo el estudio, esto sugiere que hay una producción compartimentalizada en el pulmón (50).

Como parte del estudio de Ye y colaboradores, también se evaluó la respuesta inducida a nivel de pulmón por la IL-17 mediante la generación de un adenovirus recombinante que expresa IL-17 murina (AdIL-17). Este vector se administró por medio de inyecciones intratraqueales de  $1 \times 10^9$  unidades formadoras de placas (UFP) por ratón. Posteriormente, los animales se les aplicó eutanasia a las 24, 48, 72 y 96 horas, así como a los 7 y 14 días, con el fin de cuantificar los niveles de IL-17 en suero y LBA. Al igual que en el ensayo anterior, no se detectó IL-17 en suero; sin embargo, en el LBA los niveles aumentaron de forma marcada y alcanzaron su pico a las 72 horas con una concentración de 1 625 pg/mL, para luego descender progresivamente hasta volverse indetectables al día 14 (50).

Asimismo, se observó que la AdIL-17 promovió la liberación de citocinas como la MIP-2, TNF- $\alpha$ , G-CSF y la IL-1 $\beta$ , las cuales fueron detectables en el LBA a partir de las 12 horas posteriores a la administración de AdIL-17 y lentamente disminuyeron hasta las 72 horas, alcanzando los niveles más altos a las 12 horas, a excepción del G-CSF que alcanzó su pico a las 24 horas. Además, los autores identificaron que la inyección de AdIL-17 aumentó el recuento absoluto de neutrófilos en el LBA, los cuales presentaban alta viabilidad y capacidad fagocítica, lo que contribuye a una reducción de la carga bacteriana en pulmón, mejorando la supervivencia de los ratones (50).

En otro estudio, Ye y colaboradores evaluaron el papel de la señalización del receptor IL-17R en la defensa contra *K. pneumoniae*. Para esta investigación se utilizaron ratones *knock out* para el receptor IL-17R (IL-17R<sup>-/-</sup>) y ratones tratados con una proteína de fusión soluble IL-17R-Fc que bloquea la señalización de IL-17 para evaluar el papel de la señalización mediada por IL-17R en la generación de la quimiocina CXCL1, la inducción de G-CSF y la respuesta inmune en el pulmón (51). Los investigadores observaron que, en comparación con los ratones control, los ratones IL-17R<sup>-/-</sup> presentaron una mayor mortalidad, una menor movilización de neutrófilos hacia los pulmones y una diseminación sistémica más rápida de *K. pneumoniae*; y que esta susceptibilidad se asociaba con una menor expresión de factores claves como el G-CSF o la quimiocina MIP-2 a nivel pulmonar (51).

Los análisis desarrollados en esta investigación, demostraron que, en condiciones normales, la señalización de IL-17R estimula la producción de G-CSF y MIP-2, lo que promueve la granulopoyesis y el reclutamiento de neutrófilos hacia el sitio de la infección; por lo que los ratones IL-17R<sup>-/-</sup>, al tener esta vía interrumpida, presentan una respuesta inmune menos eficiente que permite la progresión de la infección (51).

Aunado a esto, se observó que los ratones IL-17R<sup>-/-</sup> mostraron una menor proliferación de progenitores mieloides en el bazo, lo que indica que hubo una falla en la expansión de las reservas de neutrófilos (51).

Estos hallazgos permitieron posicionar a la IL-17 como una citocina esencial en la respuesta inmune innata contra *K. pneumoniae*, al estimular y amplificar la respuesta inflamatoria en el pulmón. Asimismo, la señalización mediada por IL-17R desempeña un papel clave en la defensa pulmonar temprana, al promover el reclutamiento de neutrófilos y la activación de factores quimiotácticos y hematopoyéticos (50,51).

Con respecto a las células involucradas en la producción de IL-17, el subtipo de células T  $\gamma\delta$  han sido reportadas como la fuente principal de IL-17 en el pulmón durante la infección por *K. pneumoniae*. Estas células son los primeros linfocitos en desarrollarse en el timo del feto, alrededor del día 12 del período embrionario desarrollando de forma secuencial las regiones V $\gamma$ 5, V $\gamma$ 6, V $\gamma$ 4, V $\gamma$ 1 y V $\gamma$ 7 de TCR, para, posteriormente, migrar a epitelios mucosos como la piel, el intestino, útero y pulmón, estableciéndose como células asociadas a tejidos, siendo el único subtipo de células productoras de IL-17 que responden de forma inmediata al estímulo por IL-23, después de una infección por bacterias y hongos. Esta rápida respuesta sugiere que las células T $\gamma\delta$  productoras de IL-17 (T $\gamma\delta$ 17), cuentan con un mecanismo independiente de la estimulación del TCR durante la infección (48).

Debido a lo anterior, Murakami y colaboradores, realizaron una investigación para evaluar el papel de las células T $\gamma\delta$ 17 en la protección contra infecciones pulmonares por *K. pneumoniae* en ratones jóvenes de 3 semanas de edad y ratones adultos de 8 a 12 semanas de edad, para determinar diferencias en su activación. Los autores observaron que, a nivel pulmonar, las células T $\gamma\delta$ 17 predominaban en etapas tempranas, representando aproximadamente el 84 % y 55 % de las células productoras de IL-17 en ratones de 1 y 3 semanas de edad, respectivamente, pero disminuían hasta menos del 18 % en ratones de 12

semanas. En contraste, los linfocitos  $T\alpha\beta$  productores de IL-17 mostraron un patrón inverso, con un incremento progresivo desde menos de 2 % en ratones de 1 semana hasta alrededor del 60 % en los ratones de 12 semanas. Estos resultados sugieren que el papel de las células  $T\gamma\delta 17$  es más importante en la protección durante edades tempranas (48).

También observaron que posterior a la infección por *K. pneumoniae* en ratones jóvenes, el subtipo de células  $T\gamma\delta 17$  predominante era  $V\gamma 1^- V\gamma 4^+$ , las cuales se asocian con una mayor expresión de CD69, CD25, CD137 y Nur77; siendo CD69 y CD25 los primeros marcadores expresados en las células T tras la formación del complejo TCR/CD3, lo que sugiere que este subtipo podría ser capaz de producir IL-17A tras la activación del TCR, protegiendo contra la infección por *K. pneumoniae* (48)

Sin embargo, las células T  $V\gamma 4^+$  no expresan estos marcadores de activación después de la infección, pero expresan un receptor IL-23R antes de la infección, lo que sugiere que existen dos vías de activación para las células  $T\gamma\delta 17$ , que depende del repertorio de las regiones  $V\gamma$  del TCR en el pulmón después de la infección y que señales exógenas, como la IL-23 producida por macrófagos o células dendríticas, pueden inducir la producción de IL-17 por las células  $T\gamma\delta 17$  (48).

No obstante, Murakami y colaboradores también observaron que las células  $T\gamma\delta 17$  del subtipo  $V\gamma 1^- V\gamma 4^+$  no requieren del estímulo de IL-23 para producir IL-17A, por lo que los ratones jóvenes, al tener un predominio de células  $T\gamma\delta 17 V\gamma 1^- V\gamma 4^+$ , no dependen del estímulo de IL-23 para desarrollar una respuesta contra *K. pneumoniae*, pero sí de la señalización a través de TCR, por el contrario, en ratones adultos, las células  $T\gamma\delta 17 V\gamma 4^+$ , responden al estímulo de IL-23 sin que sea necesario la señalización por medio de TCR. Por lo tanto, la respuesta pulmonar contra la infección por *K. pneumoniae*, depende de la edad y del subtipo de células  $T\gamma\delta 17$ , lo que podría ser un punto importante a considerar para desarrollar estrategias terapéuticas más eficientes (48).

Recientemente, Lei y colaboradores realizaron un análisis transcriptómico de la respuesta inmune pulmonar frente a una cepa clínica hipervirulenta de *K. pneumoniae* en un modelo murino de neumonía. Los resultados evidenciaron una activación coordinada de múltiples citocinas, entre las que destacó la vía de señalización mediada por IL-17 como eje

fundamental en la defensa del hospedero, siendo esencial para la erradicación de *K. pneumoniae* (52).

De acuerdo con el estudio, la transcripción de IL-17A, IL-17F y el receptor IL-17RA estaban significativamente elevados durante la infección por *K. pneumoniae* y de manera concomitante, se observó la inducción de genes asociados a la vía de IL-17, incluyendo quimiocinas asociadas al reclutamiento de neutrófilos y monocitos CCR2+, como CXCL1, CXCL2, CXCL5, CXCL10, CCL2, CCL7 y CCL20; citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- $\alpha$  y G-CSF, encargadas de amplificar la respuesta inflamatoria y estimular la hematopoyesis; y factores antimicrobianos como MUC5AC, S100A8, S100A9 y lipocalina-2. Estos hallazgos confirman que la IL-17 es esencial para el reclutamiento de neutrófilos y la activación de los monocitos CCR2+, a la vez que modula el microambiente inflamatorio para favorecer la eliminación bacteriana (52).

### **3.4 *Mycoplasma pneumoniae***

Los micoplasmas son bacterias muy pequeñas y sin pared celular, capaces de replicarse y causar infecciones en seres humanos y animales. Una de las especies más relevantes es *M. pneumoniae*, responsable de entre el 20 % y 40 % de los casos de neumonía adquirida en la comunidad en niños y adultos jóvenes, y frecuentemente asociado con exacerbaciones de asma y EPOC (37).

Este patógeno posee varios factores de virulencia como las adhesinas P1 y P30 y la toxina del síndrome de dificultad respiratoria adquirido en la comunidad, que dañan el epitelio respiratorio. La infección puede ser intracelular —lo que facilita la evasión inmune— o extracelular. La persistencia de la infección puede generar inflamación pulmonar con respuestas inmunes exacerbadas (37). Aunque la neumonía por *M. pneumoniae* suele ser autolimitada, puede evolucionar a formas graves como neumonía refractaria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), neumonitis necrotizante o neumonía fulminante (53).

Varios estudios han demostrado que la infección por *M. pneumoniae*, inducen la liberación de citocinas proinflamatorias que son importantes en la exacerbación de enfermedades pulmonares crónicas como asma o EPOC, en este contexto, la IL-17 cumple un papel

importante en la regulación de la inmunidad y la inflamación en el pulmón durante la infección por micoplasma (37,54).

Wu y colaboradores, llevaron a cabo un estudio donde investigaron el papel del eje IL-23/IL-17 en la defensa pulmonar frente a *M. pneumoniae*. Utilizando un modelo murino, observaron que la infección intranasal indujo un aumento significativo de leucocitos en el LBA, particularmente neutrófilos y linfocitos, junto con una fuerte inducción de la subunidad p19 de IL-23 en macrófagos alveolares. Las células T CD4<sup>+</sup> pulmonares produjeron IL-17A e IL-17F de manera basal, pero su secreción se potenció notablemente tras la estimulación con IL-23, mientras que la producción de IL-17C permaneció independiente de esta vía (54).

El bloqueo de las subunidades p19 y p40 de IL-23 redujo drásticamente la producción de IL-17A e IL-17F, disminuyó la actividad neutrofílica y aumentó la carga bacteriana en los pulmones. Estos hallazgos confirman que el eje IL-23/IL-17 es esencial tanto para la producción de IL-17A e IL-17F como para una respuesta neutrofílica eficiente en la eliminación de *M. pneumoniae* (54).

Asimismo, las células Th17, como principales fuentes de IL-17, desempeñan un papel crucial en la defensa del hospedero frente a infecciones respiratorias. En este contexto, el eje Th17/IL-17 participa activamente en la respuesta frente a infecciones por micoplasma, contribuyendo de manera significativa a la inflamación pulmonar inducida por estos patógenos. En modelos murinos de infección respiratoria crónica por *M. pulmonis*, se ha observado un incremento significativo de células Th17, así como una respuesta neutrofílica dependiente de IL-17 indispensable para el aclaramiento óptimo de la micobacteria. Sin embargo, *M. pneumoniae* puede inducir una respuesta inflamatoria más intensa asociada a IL-17, caracterizada por un mayor reclutamiento de neutrófilos en el tejido pulmonar (37).

Kurai y colaboradores realizaron un estudio en el que investigaron el papel de la IL-17 en la inflamación pulmonar por *M. pneumoniae* por medio de ratones BALB/c a los que se les administró extracto bacteriano, el objetivo del estudio era simular la respuesta inmune observada en las infecciones repetidas por *M. pneumoniae* y observar si este extracto inducía una respuesta inflamatoria asociada a IL-17, para esto crearon un grupo de inoculación repetida que se comparó con un grupo de inoculación única (55).

Dentro de los hallazgos de este estudio se observó que el extracto de *M. pneumoniae* estimula la producción de IL-23 e IL-17 en las células pulmonares, observándose un incremento significativo de IL-17, TNF- $\alpha$ , IL-6 y la quimiocina KC – también conocida como CXCL1 – en el LBA del grupo de inoculación repetida, además de una infiltración persistente de neutrófilos. Esto sugiere que la IL-17 contribuye con la inflamación neutrofílica sostenida en el pulmón, que se asocia a una respuesta inmunitaria exacerbada por la exposición repetida a *M. pneumoniae* (55).

Por medio de ensayos de inmunohistoquímica, se observó que había una mayor producción de IL-23 en los pulmones del grupo de inoculación repetida, así como un aumento progresivo de los linfocitos a los siete días posteriores a la inoculación, lo que sugiere que hay una activación de las células Th17 en la fase tardía de la respuesta. Estos datos indican que el extracto de *M. pneumoniae* promueve un entorno inflamatorio que favorece la diferenciación de células Th17 a través de la inducción de IL-6 e IL-23, lo que favorece la producción de IL-17 y a su vez, la acumulación de neutrófilos en el pulmón. Estos hallazgos sugieren que la IL-17 desempeña un papel relevante en la fisiopatología de la neumonía por *M. pneumoniae* (55).

Fan y colaboradores, llevaron a cabo otro estudio en el que analizaron los niveles de citocinas en muestras de plasma y LBA de niños en fase aguda de neumonía por *M. pneumoniae*, y su relación con la severidad de la enfermedad, la extensión de las lesiones en el pulmón y el uso de macrólidos al momento de obtener las muestras. El estudio incluyó 24 niños y 24 niñas, entre los 13 y los 125 meses de edad, de los cuales, 18 presentaban neumonía por *M. pneumoniae* general y 30 cursaban con neumonía refractaria (53).

Se compararon los niveles de 5 proteínas inflamatorias, que incluían al IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-17 y el TNF- $\alpha$ , entre los pacientes con neumonía y un grupo de voluntarios saludables y se observó que las citocinas en el plasma de los pacientes con neumonía aguda estaban elevadas significativamente en comparación con los pacientes sanos, lo que indica que estas citocinas podrían propiciar una inmunidad eficiente contra *M. pneumoniae* durante las fases agudas de la infección (53).

Además, se observó que los niveles de estas 5 citocinas estaban significativamente más elevados en las muestras de LBA en comparación con las muestras de plasma de los pacientes

con neumonía, lo que sugiere que la respuesta inflamatoria está localizada en los pulmones (53).

Al comparar los niveles de citocinas de pacientes con neumonía refractaria y los que cursaban con neumonía general, se observó que, en las muestras de plasma, los niveles de IL-6 eran significativamente mayores en los pacientes con neumonía refractaria con respecto a los de neumonía general, sin embargo, los niveles de IL-17 no eran muy distintos entre grupos. No obstante, al comparar las muestras de LBA de ambos grupos, se observó que los niveles de IL-17 en los pacientes con neumonía refractaria eran significativamente mayores que en los pacientes con neumonía general, lo que sugiere una sobreexpresión de IL-17 en los pulmones (53).

La IL-17 es capaz de generar respuestas inflamatorias severas, por lo que su señalización debe estar bajo un control estricto para evitar que la inflamación sea perjudicial; errores en la señalización de IL-17 pueden desencadenar procesos de inflamación excesiva con consecuencias perjudiciales como el reclutamiento excesivo de neutrófilos, que dañan el tejido y exacerbaban la enfermedad; y la amplificación de otras citocinas proinflamatorias como IL-8 y TNF- $\alpha$  (53).

La sobreexpresión de IL-17 en los pulmones de los pacientes con neumonía refractaria, observada en el estudio de Fan y colaboradores, podría jugar un papel importante en el desarrollo de la patogénesis de la neumonía refractaria por *M. pneumoniae*, sin embargo, los mecanismos aún no están esclarecidos (53).

Aunado a lo anterior, Wang y colaboradores, realizaron un estudio con 30 niños con neumonía por *M. pneumoniae* y utilizando citometría de flujo observaron que los niveles de células Th17 en sangre periférica aumentan significativamente en niños con esta infección en comparación con pacientes sanos, y que los pacientes con manifestaciones extrapulmonares a nivel hepático y cardiovascular presentaban mayor frecuencia de células Th17 en comparación con aquellos que no presentaban manifestaciones extrapulmonares. Estos hallazgos sugieren que las células Th17 y las citocinas que producen, principalmente la IL-17 están involucradas en el control de la infección por *M. pneumoniae*, sin embargo, una respuesta excesiva mediada por estas células también puede contribuir con el daño inmunopatológico (56).

Además de las células Th17, otros tipos celulares contribuyen a la producción de IL-17 durante la infección por *Mycoplasma*. Tal es el caso de las células Tc17, un subtipo de las células T CD8+, que igualmente juegan un papel en la respuesta inmune protectora y patológica (57). Estas células se caracterizan no solo por su capacidad para producir IL-17, sino también por su marcada plasticidad fenotípica y funcional, lo que les permite adaptarse a distintos microambientes inflamatorios. Aunque bajo condiciones de polarización tipo 17 estas células presentan una actividad citotóxica limitada, con baja expresión de IFN- $\gamma$ , granzima B y perforina, diversos estudios han demostrado que las Tc17 conservan la capacidad de reprogramarse hacia un fenotipo similar a Tc1 cuando son expuestas a señales proinflamatorias específicas, como IL-2. Esta conversión se acompaña de la adquisición de funciones citotóxicas clásicas, incluyendo la producción de IFN- $\gamma$  y la expresión de mediadores efectores necesarios para la eliminación de células infectadas o tumorales (58).

En un estudio realizado en 2020, por Xu y colaboradores, en el que buscaban investigar el perfil de citocinas de células T en muestra de LBA de niños con bronquiolitis obliterante (BO) secundaria a infección por *M. pneumoniae*, observaron un aumento significativo de las células Th1, Th17, Tc1 y Tc17 en el grupo con BO, en comparación con los pacientes sanos (57).

Dentro de los resultados, se observó que un mayor porcentaje de células Tc17 correlacionaba significativamente con una reducción del valor del flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% (FEF<sub>25-75%</sub>), el cual es un indicador sensible del flujo aéreo en las vías respiratorias pequeñas, este resultado sugiere que existe una implicación directa de esta subpoblación de células en la obstrucción bronquial persistente en los pacientes con BO. Cabe destacar, que la proporción de células Tc17 en los pacientes con BO no fue significativamente mayor que en el grupo control, sin embargo, su asociación con la disminución de la función pulmonar podría indicar que la actividad funcional de estas células es más relevante que su abundancia relativa (57).

### **3.4 *Mycobacterium tuberculosis***

La tuberculosis causada por *M. tuberculosis* continúa siendo una de las principales causas de muerte por enfermedades infecciosas a nivel mundial. Se estima que aproximadamente un

25 % de la población mundial ha sido infectada con *M. tuberculosis*, pero la mayoría de los casos son contenidos por el sistema inmune y solo un 5 % a 10 % progresa a tuberculosis activa (59). El surgimiento de cepas multirresistentes, asociado a la globalización hacen que la tuberculosis sea considerada un problema de salud mundial alarmante, por lo que resulta necesario comprender los mecanismos inmunológicos asociados a la enfermedad y buscar nuevas vacunas que sean efectivas contra la tuberculosis (60).

Entre los mediadores de la inmunidad, la IL-17 ha surgido como un componente crítico en la defensa contra *M. tuberculosis*, tanto en modelos animales como en estudios humanos. Esta citocina contribuye a la protección contra bacterias intracelulares y se ha asociado con la organización óptima de la formación de granulomas durante una infección por *M. tuberculosis* (60). Su papel parece oscilar entre la protección frente a la infección y la contribución a la inmunopatología, lo que resalta su carácter dual y la necesidad de comprender sus mecanismos con mayor profundidad.

La infección latente por *M. tuberculosis* representa un modelo clave para entender cómo el sistema inmune controla la bacteria sin erradicarla completamente. En un estudio con primates no humanos, Shanmugasundaram y colaboradores observaron que la infección asintomática se asociaba con la presencia sostenida de células T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> productoras de IFN- $\gamma$  en las vías aéreas, junto con poblaciones significativas de células Th17 y de células dobles positivas IL-17<sup>+</sup>/IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>. Estas respuestas, prácticamente ausentes en sangre periférica, sugieren que el equilibrio entre la inmunidad Th1 y Th17 en el compartimento pulmonar es esencial para contener la infección sin desencadenar la enfermedad activa. Además, la mayoría de las células T específicas para *M. tuberculosis* que migraron a las vías respiratorias expresaban CXCR3 y CCR6, receptores que facilitan su localización en el pulmón y se correlacionaron inversamente con la carga bacteriana. Este hallazgo refuerza la importancia de las respuestas de IL-17 en la inmunidad local y su papel en la respuesta inmune contra *M. tuberculosis* en el contexto de vacunación y progreso de la enfermedad (61).

Aguiló y colaboradores, realizaron un estudio en el que compararon la vacunación de BCG intranasal y subcutánea y demostraron que la eficacia de la vacuna BCG depende no solo de la cepa hospedadora sino también de la vía de administración. En ratones DBA/2, altamente

susceptibles a tuberculosis, la inmunización subcutánea con BCG no ofreció protección, mientras que la administración intranasal generó una respuesta robusta mediada por IL-17A que se asoció con una reducción significativa de la carga bacteriana pulmonar y con un aumento en la supervivencia. La neutralización de IL-17A anuló el efecto protector y disminuyó la secreción de IgA específica en las vías respiratorias, lo que evidencia que esta citocina participa en la organización del granuloma y en la inducción de mecanismos de defensa mucosal, como la producción de IgA y la expresión del receptor polimérico de inmunoglobulinas (pIgR). Estos hallazgos resaltan el potencial de las vacunas administradas por la vía respiratoria para inducir respuestas locales mediadas por IL-17, en contraste con la limitada eficacia observada cuando se aplica la vacunación por la vía subcutánea (60).

Por otra parte, evidencia reciente en humanos ha destacado el papel de las células T residentes en tejidos como actores fundamentales en la defensa contra *M. tuberculosis*. Ogongo y colaboradores identificaron en tejido pulmonar recién resecado de pacientes con tuberculosis activa o previa poblaciones expandidas de CD4<sup>+</sup> residentes en pulmón específicas para *M. tuberculosis* que secretaban IL-17, TNF- $\alpha$  e IL-2, en contraste con su escasa presencia en sangre periférica. La frecuencia de células T pulmonares productoras de IL-17 se correlacionó inversamente con los niveles plasmáticos de IL-1 $\beta$ , lo que sugiere un papel en la limitación de la severidad de la enfermedad. Además, en un modelo de granulomas humanos, la adición de IL-17 exógena mejoró el control de *M. tuberculosis*, asociándose con un incremento en la producción de óxido nítrico, un mediador antimicrobiano. Estos resultados consolidan la idea de que las respuestas locales de IL-17 son esenciales para el control efectivo de la infección en el pulmón (59).

Si bien la IL-17 contribuye a la protección, una activación excesiva puede resultar perjudicial. Pollara y colaboradores realizaron un estudio en el que demostraron que los individuos con tuberculosis activa presentaban respuestas exageradas de IL-17A en un modelo de prueba cutánea de tuberculina, en comparación con personas con infección latente o con la enfermedad ya curada. Esta hipersecreción de IL-17A se acompañó de un aumento en el reclutamiento de neutrófilos y en la expresión de MMPs, particularmente MMP-1, implicadas en la destrucción tisular. Tras el tratamiento curativo, la actividad transcripcional asociada a IL-17A disminuyó, lo que indica que estas respuestas forman parte de la

inmunopatogénesis de la tuberculosis activa más que de la protección. En consecuencia, la IL-17 podría ser considerada tanto un biomarcador de progresión de la enfermedad como un posible blanco para terapias dirigidas en modular la inflamación excesiva (62).

En conjunto, la evidencia disponible señala que la IL-17 desempeña un papel multifacético en la inmunidad frente a *M. tuberculosis*. Por un lado, potencia la protección a través de la inducción de IgA en las mucosas, la organización de granulomas y la activación de células residentes en pulmón. Por otro, una activación descontrolada contribuye a la destrucción tisular y a la progresión hacia la enfermedad activa. Este carácter dual convierte a la IL-17 en una citocina clave tanto en la investigación de nuevas vacunas, especialmente las administradas por vía mucosal, como en el desarrollo de terapias dirigidas a modular la inflamación durante la tuberculosis. Estos hallazgos permiten comprender cómo la inmunidad mediada por IL-17 puede inclinar la balanza entre control y patología en la infección por *M. tuberculosis* (59,61)

## CAPÍTULO 4: IL-17 E INFECCIONES FÚNGICAS

Como se ha indicado anteriormente, la IL-17 cumple un papel fundamental en el mantenimiento de la inmunidad de la piel y las mucosas frente a patógenos extracelulares e intracelulares, a través de la inducción de AMPs y el reclutamiento de neutrófilos al sitio de infección. Adicionalmente, la IL-17 aumenta la reparación y el mantenimiento de la barrera mucosa mediante la producción de proteínas de unión estrecha y la proliferación de células epiteliales (63,64).

Tanto la IL-17A como la IL-17F cumplen un papel central en la respuesta inmune adaptativa frente a infecciones por hongos, al inducir una respuesta inflamatoria por medio de la expresión de citocinas proinflamatorias y la producción de quimiocinas y MMPs, lo que promueve una potente respuesta inmune con el reclutamiento de células inmunes al sitio de infección. La IL-17A induce la producción de quimiocinas CXCL1, CXCL2 y CXCL8 que atraen neutrófilos y cumple un papel protector contra los microorganismos a través de la inducción de AMPs como  $\beta$ -defensinas, S100A8 y lipocalina-2 (63).

Las infecciones fúngicas han sido particularmente asociadas con la regulación por parte de las células Th17, las cuales son activadas por células presentadoras de antígenos que reconocen componentes de la pared celular fúngica a través de sus receptores PRR, lo que desencadena la respuesta inmune mediada por IL-17 (63).

La pared celular de los hongos patógenos contiene tres tipos principales de polisacáridos:  $\beta$ -glucana, manana y quitina, los cuales son reconocidos por diferentes PRRs, entre ellos dectina-1 (*CLEC7A*), dectina-2 (*CLEC6A*), el receptor de manosa (*MRC1*), Mincle (*CLEC4E*) y distintos receptores TLR. Estas interacciones activan moléculas adaptadoras como CARD9 y MyD88, que inducen la diferenciación de las células Th17 y la producción de IL-17 (63,64).

La mayoría de los estudios sobre el papel de la IL-17 y las infecciones fúngicas se centran particularmente en *C. albicans*, sin embargo, también se han realizado estudios utilizando otros géneros, como *Cryptococcus*, *Talaromyces* o *Paracoccidioides*. La evidencia general indica que el eje Th17/IL-17 es fundamental en la inmunidad frente a infecciones fúngicas,

ya que favorece la protección mediante la activación de células efectoras y la inducción de mediadores inflamatorios. Sin embargo, tal como sucede en otros escenarios, la IL-17 puede no ser beneficiosa, pues puede contribuir con procesos de inmunopatología, particularmente en la inflamación crónica o el desarrollo de fibrosis pulmonar (63).

#### **4.1 *Candida albicans***

*C. albicans* es un hongo comensal común capaz de causar candidiasis orofaríngea (aftas) en individuos inmunocomprometidos, también está relacionado con infecciones vaginales, onicomicosis y candidiasis diseminada, la cual se presenta como una infección nosocomial en pacientes neutropénicos y puede tener una tasa de mortalidad de hasta el 40 % (65).

Los mecanismos de defensa contra *C. albicans* varían de acuerdo al sitio anatómico de la infección, las células Th1 desempeñan un papel bien establecido en la defensa contra la candidiasis, sin embargo, el rol que cumplen las células Th17 es controversial, debido a que la IL-17 se ha asociado con la patología inflamatoria presente en modelos gástrico de candidiasis en mucosas, pero tiene un papel protector en los casos de candidiasis diseminada (65). Estos hallazgos ponen de manifiesto que la función de la respuesta mediada por Th17 depende del contexto tisular y del tipo de infección.

Para ayudar a esclarecer esto, Conti y colaboradores desarrollaron una investigación para estudiar la inmunidad frente a la candidiasis orofaríngea. Los autores observaron que esta respuesta inmune depende de manera crítica de la activación de las células Th17 y de la señalización mediada por IL-17. Utilizando un modelo murino, observaron que los ratones deficientes de IL-23 o del receptor IL-17RA desarrollaban una infección oral severa por *C. albicans*, la cual se caracterizaba por una elevada carga fúngica, la presencia de lesiones epiteliales y la reducción en el reclutamiento de neutrófilos. Mientras que ratones deficientes de IL-2, asociada a la respuesta Th1, mostraron un control efectivo de la infección, con bajas cargas fúngicas y sin lesiones visibles, indicando que la protección contra candidiasis cutáneas se asocia más a la respuesta Th17, que a la respuesta Th1 (65).

Los experimentos de expresión génica revelaron que la infección por *C. albicans* induce fuertemente la activación de genes blanco de la IL-17 en la mucosa oral, incluyendo

quimiocinas de tipo CXC y AMPs como la  $\beta$ -defensina-3. Esta respuesta se redujo drásticamente en ratones deficientes del receptor IL-17RA, lo que evidencia la dependencia de esta señalización para la inducción de mecanismos antifúngicos locales. Si bien, otras citocinas asociadas a las células Th17, como la IL-22, contribuyen parcialmente al mantenimiento de la integridad epitelial y a la defensa de las mucosas, los datos experimentales demuestran que su ausencia solo confiere una leve susceptibilidad a la candidiasis orofaríngea. En contraste, la señalización mediada por IL-17 constituye el eje central de la respuesta protectora de las mucosas, al coordinar de manera eficiente el reclutamiento de neutrófilos y la producción local de AMPs esenciales para el control de infecciones fúngicas (65).

Con respecto a las infecciones en piel por *C. albicans*, se ha observado que las células T  $\gamma\delta$  son las principales fuentes de IL-17A, las cuales son inducidas durante la infección y son necesarias para resistir contra el patógeno. En condiciones ideales, la IL-17 aumenta durante la fase inicial de la infección para una rápida eliminación de *C. albicans*, y posteriormente, citocinas inhibitorias como IL-10 y TGF- $\beta$  aumentan en las fases tardías de la infección para prevenir la inflamación exacerbada de la piel (64).

Varios errores congénitos asociados a la vía de IL-17 explican la susceptibilidad a la candidiasis mucocutánea crónica (CMC) en humanos y modelos murinos. Entre ellos se incluyen mutaciones autosómicas recesivas en *IL17RA* e *IL17RC*, así como mutaciones en *ACT1*, las cuales bloquean la señalización mediada por IL-17A e IL-17F. Adicionalmente, defectos en genes como *STAT3*, *STAT1*, *CARD9* o *RORC* afectan indirectamente la diferenciación o función de células Th17, reduciendo la producción de IL-17 e incrementando la susceptibilidad a infecciones por *C. albicans*, lo que demuestra el papel esencial y no redundante de la señalización por IL-17 en la protección contra *C. albicans* (66).

Tal es el caso descrito por Alves de Medeiros y colaboradores, en el que una familia consanguínea presentaba múltiples casos de infecciones fúngicas crónicas e invasivas, incluyendo la CMC e incluso casos graves como encefalitis por *C. albicans*, los cuales estaban asociados a una mutación en el gen *CARD9* (67).

Al realizar los análisis inmunológicos, se observó una reducción significativa de células T productoras de IL-17 e IL-22, así como una menor secreción de IL-6 y GM-CSF tras la estimulación con extractos de *C. albicans*. Estos hallazgos reflejan que el defecto en la inmunidad dependía de la vía asociada a CARD9 e IL-17. Los autores señalan que CARD9 actúa como un adaptador clave en las rutas de reconocimiento fúngico mediadas por receptores como dectinas y receptores de manosa, lo que, a su vez, activa la producción de citocinas que impulsan la diferenciación de las células Th17. En este contexto, las mutaciones homocigotas en CARD9 impiden una adecuada activación de las células Th17, lo que compromete la producción de IL-17 y favorece la susceptibilidad a infecciones fúngicas graves, incluyendo aquellas causadas por *C. albicans* (67).

## 4.2 Otros hongos patógenos

Como se mencionó anteriormente, gran parte de los estudios relacionados con IL-17 en infecciones fúngicas se centran en *C. albicans*, sin embargo, existen algunos estudios que se centran en la respuesta mediada por IL-17 durante la infección por otros hongos patógenos.

Un ejemplo de esto, es el estudio realizado por Guo y colaboradores, quienes estudiaron el papel de la IL-17 en la inmunidad frente a *Cryptococcus*. Los autores evidenciaron que los pacientes con meningitis por *C. neoformans*, asociada y no asociada al VIH, presentan niveles elevados de IL-17 en líquido cefalorraquídeo (LCR), en contraste con otros cuadros meníngeos. Estos niveles disminuyen tras el tratamiento antifúngico, lo que sugiere que existe una relación entre la producción de IL-17 y la infección. A partir de ensayos *in vitro*, los autores demostraron que los linfocitos T CD4<sup>+</sup> constituyen la principal fuente de IL-17 y su expresión depende de la fosforilación de STAT3, ya que, al inhibir la fosforilación de esta, se redujo notablemente la expresión de IL-17. Por lo tanto, la IL-17 puede servir como un biomarcador diagnóstico para la infección por *C. neoformans* y la vía STAT3 surge como un eje central en la diferenciación de las células Th17 durante la infección, lo que le confiere potencial como posible blanco terapéutico (68).

Sin embargo, Sato y colaboradores mostraron en modelos murinos que la producción temprana de IL-17A en la fase innata de infección, puede tener efectos contraproducentes en la defensa frente a *C. deneoformans* al limitar la respuesta Th1 que es protectora, lo que

favorece la persistencia del patógeno. Los autores observaron que en cepas murinas deficientes de IL-17A, la eliminación del hongo fue más eficiente y se produjo una potenciación de la respuesta Th1, con incremento en la producción de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e iNOS. No obstante, al administrar de forma exógena la IL-17A, se observó una atenuación de la actividad de las células dendríticas, se redujo la expresión de IL-2 y se inhibió la diferenciación de la respuesta Th1 específica frente a antígenos criptocócicos. Por lo tanto, la IL-17A puede no estar cumpliendo un rol protector en todos los contextos, si no que puede suprimir respuestas críticas para la eliminación de este patógeno (69).

En el caso de la infección por *Talaromyces marneffeii*, agente causal de la talaromicosis, una micosis endémica asociada a errores innatos de la inmunidad (IEI), los defectos en genes como *STAT3-LOF* (pérdida de función) y *STAT1-GOF* (ganancia de función) se asociaron con una marcada susceptibilidad a la infección, lo que refleja la importancia de la vía IL-17 y de la inmunidad celular en el control del hongo. Estos pacientes presentan infecciones diseminadas con alta mortalidad, y su cuadro clínico pone en evidencia que la integridad de la señalización de IL-17 y del eje IL-12/IFN- $\gamma$  es indispensable para evitar la proliferación y diseminación del patógeno (70).

En contraste, en la paracoccidiodomicosis (PCM), la producción excesiva de IL-17 durante las fases crónicas de la infección pueden resultar perjudiciales. Un estudio experimental en modelos murinos mostró que la depleción de neutrófilos redujo la fibrosis pulmonar y el daño tisular inducido por *Paracoccidioides brasiliensis*. Este efecto se correlacionó con una disminución de IL-17, TNF- $\alpha$  y TGF- $\beta$ 1, junto con cambios en las MMPs y sus inhibidores, lo que facilitó la recuperación de la arquitectura pulmonar. Estos hallazgos sugieren que, si bien IL-17 es protectora en las fases iniciales de la infección, su producción sostenida junto con el reclutamiento de neutrófilos potencia la inflamación y promueve la fibrosis, constituyéndose en un blanco potencial para terapias antifibróticas (71).

Por otra parte, en infecciones superficiales como la dermatofitosis por *Microsporum canis*, la IL-17 cumple un papel protector clave. Modelos murinos deficientes en IL-17RA o en IL-17A o IL-17F desarrollaron lesiones cutáneas más extensas y persistentes, con mayor carga fúngica y un cambio hacia una respuesta exacerbada de tipo Th1. Aunque el reclutamiento de neutrófilos ocurre de manera independiente a la vía de IL-17, la ausencia de esta

señalización compromete la integridad cutánea y la producción de AMPs, facilitando la persistencia del hongo en el estrato córneo y folículos pilosos. Así, la IL-17 asegura un control localizado de la infección y, al mismo tiempo, modula la inflamación para evitar daño excesivo (72).

En conjunto, los tres modelos resaltan el carácter dual de la IL-17. Su deficiencia genética o bloqueo en la señalización se asocia con infecciones graves y diseminadas, como ocurre en pacientes con IEI frente a *T. marneffe* (70). Sin embargo, su sobreexpresión o persistencia en fases crónicas, como en la PCM, puede conducir a inmunopatología de la infección, con inflamación exacerbada y fibrosis pulmonar. Esta dualidad posiciona a la IL-17 como un regulador esencial que equilibra protección antifúngica y limita el daño tisular.

## CAPÍTULO 5: IL-17 E INFECCIONES VIRALES

La IL-17 ha emergido como un mediador inmunológico con funciones duales en las infecciones virales, ya que se ha visto que actúa tanto en la protección del organismo suprimiendo las infecciones virales, como en la inmunopatología de las infecciones. Una de las formas en las que la IL-17 desempeña un papel protector es a través de la potenciación de la respuesta Th1, la cual desempeña un papel crucial en la inmunidad antiviral (73).

Existen varios estudios en los que se utilizan modelos de infección genital por VHS-2, donde se ha observado que la presencia de IL-17 es determinante para la generación de respuestas mediadas por células T CD4+ productoras de IFN- $\gamma$  y para el desarrollo de células T de memoria residentes en la mucosa (TRM). En un estudio realizado por Bagri y colaboradores, los autores demostraron que los ratones deficientes de IL-17A presentaron un incremento de la excreción viral y una mayor morbilidad y mortalidad, así como una reducción de las respuestas Th1 de memoria, lo que evidencia que la IL-17 potencia la inmunidad tipo 1 al favorecer tanto la magnitud como la calidad de la respuesta antiviral. Adicionalmente, se observó que la IL-17 potenció la inmunidad antiviral mediada por linfocitos Th1 de forma más marcada tras la reexposición con VHS-2, mientras que su papel durante una infección primaria por el mismo virus no fue significativo (74).

De forma complementaria, Anipindi y colaboradores demostraron que el estradiol condiciona a las células dendríticas vaginales para inducir una diferenciación de las células Th17, de modo que la secreción de IL-17 favorezca la producción de IL-1 y la posterior activación de la respuesta Th1 específica contra VHS-2. Utilizando un modelo murino, los autores observaron que en ausencia de IL-17 había una deficiencia en la activación de las células Th1 y una mayor susceptibilidad a la infección viral (75).

A nivel de tracto reproductor femenino, la IL-17 además de cumplir funciones mencionadas anteriormente como el reclutamiento de neutrófilos y monocitos, también contribuye a la activación y mantenimiento de la respuesta Th1, lo que es clave para el control de la infección por HSV-2 (76).

Otro mecanismo por el que la IL-17 cumple un papel protector ante enfermedades virales es promoviendo la actividad citotóxica de las células T CD8+, las cuales cumplen un papel

importante en el aclaramiento de virus por medio de mecanismos como la citotoxicidad directa de las células y la producción de citocinas que inducen respuestas antivirales locales y sistémicas. Se ha observado que la IL-17 cumple un papel importante en la activación y supervivencia de estas células (73).

Relacionado con esto, Acharya y colaboradores identificaron la función de la IL-17A en la potenciación de las células T CD8<sup>+</sup> durante la infección por el virus del Nilo Occidental (VNO). Los investigadores demostraron que ratones deficientes en IL-17A (Il17a<sup>-/-</sup>) presentaban una mayor susceptibilidad a la infección letal por VNO, mostrando cargas virales elevadas en sangre, hígado, bazo y cerebro, en comparación con los ratones de tipo silvestre. Esta mayor susceptibilidad se relacionó con una deficiencia funcional de las células T CD8<sup>+</sup>, caracterizada por una reducción en su capacidad citotóxica y por niveles de expresión reducidos de genes efectores clave, tales como perforina-1 (*Prfl*), granzima A (*Gzma*), granzima B (*Gzmb*) y *Fasl* (77).

Los experimentos realizados *in vivo* e *in vitro*, mostraron que el suministro de IL-17A recombinante restaura la citotoxicidad de las células T CD8<sup>+</sup> y promueve la expresión de genes efectores, incluso en ausencia de las células T CD4<sup>+</sup>, lo que podría indicar la existencia de un mecanismo directo de señalización de IL-17A que influye en las células CD8<sup>+</sup>, mediado por IL-17R y la vía de ACT-1, independiente de NF-κB. La administración de IL-17A hasta 6 días postinfección redujo significativamente la carga viral cerebral y mejoró la supervivencia de los ratones infectados con VNO, lo cual evidencia el potencial terapéutico de esta citocina (77).

Asimismo, la IL-17 cumple un papel importante en la inducción y mantenimiento de la inmunidad humoral frente a infecciones virales. Un estudio realizado por Wang y colaboradores, demostró el papel de la IL-17 en la regulación de la respuesta mediada por las células B, particularmente en la activación y diferenciación de las células B-1a. Estas células son una subpoblación de linfocitos B innatos, que residen principalmente en cavidades serosas, como pleura y peritoneo y se caracterizan por su capacidad de producir anticuerpos IgM naturales de baja afinidad, además tienen la capacidad de responder rápidamente a infecciones sin necesidad de estimulación dependiente de linfocitos T, por lo que representan una primera línea en la defensa antiviral (78).

En el estudio, Wang y colaboradores observaron que tras la infección de ratones con Influenza A H1N1, las células B-1a migran desde la cavidad pleural hacia el pulmón y allí se diferencian en células plasmáticas productoras de IgM en un proceso que es regulado por la IL-17A, la cual activa la vía de señalización de NF- $\kappa$ B y promueve la expresión del factor de transcripción Blimp-1. Blimp-1 es un regulador maestro de la diferenciación de terminal los linfocitos B, el cual reprime genes asociados al estado proliferativo, pero manteniendo la identidad plasmocítica. La expresión de este factor permite que las células B-1a se transformen en células plasmáticas secretoras de IgM en el pulmón (78).

Los investigadores notaron que ratones deficientes en IL-17A, presentaban una reducción significativa en la producción de IgM antiviral, acompañada de mayores cargas virales en el pulmón y una menor supervivencia tras la infección por Influenza. De manera consistente, la transferencia de anticuerpos IgM derivados de células B-1a restauró la protección en los ratones  $IL17^{-/-}$ , lo que confirma que el eje IL-17A-B-1a-IgM es esencial para el control temprano de la infección. Estos hallazgos posicionan a la IL-17 como una citocina clave en la respuesta humoral, al potenciar la diferenciación plasmocítica de las células B-1a y asegurar la producción de IgM natural, fundamental para la respuesta inicial contra la replicación viral (78).

Asimismo, se ha observado que la IL-17A cumple un papel modulador de la respuesta inmune que es de suma importancia durante etapas tempranas de infección por el virus respiratorio sincicial (VRS). En un estudio realizado por Huang y colaboradores, se demostró que ratones neonatos no logran inducir una producción significativa de IL-17A tras la infección por VRS, lo que se relaciona con una activación deficiente del inflamasoma y una reducción en los niveles de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  e IL-6. En contraste, en los ratones adultos se observa una inducción temprana de IL-17A, producida principalmente por células T  $\gamma\delta$ , lo que contribuye a limitar la inflamación pulmonar y reducir la patología generada por el virus (79).

Al neutralizar la IL-17A en ratones adultos, la inflamación incrementó, así como la carga viral y la producción de moco, mientras que la administración exógena de IL-17A en los ratones neonatos que cursaban con la infección, atenuó la infiltración celular y mejoró la histopatología pulmonar. Adicionalmente, la transferencia adoptiva de células T  $\gamma\delta$

procedentes de adultos a los ratones neonatos, restauró de forma parcial la producción de IL-17A y redujo la gravedad de la respuesta inflamatoria (79).

Los hallazgos anteriores son consistentes con experimentos realizados en células humanas, donde las células mononucleares de sangre de cordón umbilical mostraron una menor capacidad para activar el inflamasoma y producir IL-17A e IFN $\gamma$ , a diferencia de las células mononucleares periféricas de adultos. Por lo tanto, estos resultados indican que la IL-17A es un mediador importante que cumple funciones protectoras durante la infección temprana por VRS, cuya deficiencia en neonatos contribuye a explicar la mayor susceptibilidad y severidad de la enfermedad en esta población (79).

De forma complementaria, Guo y colaboradores confirmaron en un modelo de infección neonatal por influenza, que la IL-17A secretada por células T  $\gamma\delta$  constituye un eje esencial de protección, aunque por medio de un mecanismo diferente. En este caso, la IL-17A no se relaciona con el control directo de la carga viral, si no con la inducción de IL-33 en células epiteliales pulmonares a través de la vía de fosforilación de STAT3, esta señalización promueve la acumulación de células linfoides innatas tipo 2 (ILCs2) y linfocitos T reguladores, los cuales secretan anfirregulina (AREG), un mediador crítico en la reparación y regeneración pulmonar. La deficiencia en cualquiera de los componentes del eje IL-17A – IL-33 – AREG se tradujo en un deterioro de la integridad tisular y en desenlaces clínicos negativos, por lo que este eje se propone como un mecanismo protector central para preservar la integridad pulmonar en neonatos infectado por influenza (80).

En concordancia con estos hallazgos, se observó que en aspirados nasales de niños con influenza comunitaria existían correlaciones positivas entre IL-17A, IL-33 y AREG, así como una asociación entre mayores concentraciones de IL-17A y desenlaces clínicos más favorables, lo que refuerza el papel de la IL-17A en la inmunidad protectora frente a influenza, actuando no solo como modulador inflamatorio, sino también como iniciador de mecanismos de reparación tisular mediados por la inmunidad tipo 2 (80).

## 5.1 Rol patogénico de la IL-17 en infecciones virales

A pesar que existen algunos estudios que sugieren el rol protector de la IL-17 frente a infecciones virales, hay fuertes evidencias que asocian esta citocina con la promoción de infecciones virales y la patología tisular que se presenta en estas (39,73). Por ejemplo, en un modelo experimental de infección por el virus de Encefalitis Murina de Theiler (TMEV), la IL-17 se posiciona como un mediador crítico en la persistencia viral y la inmunopatología asociada. Diversos hallazgos demuestran que la IL-17 que es secretada principalmente por las células Th17, inhibe la apoptosis de células infectadas y limita la actividad citotóxica de los linfocitos T CD8+ específicos de virus, mediante la inducción de moléculas antiapoptóticas como Bcl-2 y Bcl-xL, las cuales prolongan la viabilidad de las células blanco y dificultan la eliminación del virus (81).

En un estudio de Hou y colaboradores, se observa que la IL-17 actúa de manera sinérgica con la IL-6 cuando se encuentran en bajas concentraciones, potenciando la expresión de proteínas de supervivencia celular a través de la activación combinada de las vías de señalización STAT3 y NF- $\kappa$ B, con la participación de TRAF6, que es esencial en la señalización mediada por IL-17. Esta interacción favorece la resistencia de las células infectadas a la destrucción por parte de la respuesta inmunitaria antiviral (81).

Asimismo, se observó que la IL-17 establece una retroalimentación positiva con IL-6, lo que genera que se amplifique la inflamación y contribuye con los niveles altos de carga viral de TMEV en el SNC. Por lo tanto, la IL-17 puede convertir la respuesta antiviral en un mecanismo patogénico, ya que mientras potencia la respuesta inflamatoria, también promueve la supervivencia de las células infectadas con el virus, exacerbando la desmielinización crónica y la persistencia viral (81).

De forma similar, en un modelo murino de miocarditis viral aguda inducida por Coxsackievirus B3 (CVB3), se observó una expansión marcada de células Th17, que se acompañaba de un aumento progresivo de los niveles de IL-17 en suero, así como de la expresión de ARNm de IL-17 en el tejido cardíaco. Estos incrementos mostraron una correlación positiva con la replicación viral, lo que indica que la producción de IL-17 favorece la persistencia del virus en el corazón (82).

Al utilizar anticuerpos monoclonales anti-IL-17, de forma experimental para neutralizar, se observó una reducción significativa de la replicación viral y del daño cardíaco, con menores niveles en suero de troponina I, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , así como una mejora en la histopatología del miocardio. Asimismo, hubo un aumento en la frecuencia de células Th1 y T CD8+, que se acompañó con una mayor expresión de IFN- $\gamma$  en el corazón, lo que indica que la IL-17 ejerce un efecto supresor sobre la inmunidad antiviral, al limitar la diferenciación y función de las células Th1 y T CD8+, lo cual favorece la persistencia del virus y amplifica el daño al miocardio (82).

A nivel molecular, la inhibición de IL-17 incrementó la expresión de T-bet, que es un factor clave para la diferenciación de Th1 y redujo ROR $\gamma$ t, lo que confirma que la IL-17 actúa inhibiendo la vía Th1 a través de un control negativo de T-bet, desviando la respuesta hacia un perfil inflamatorio menos efectivo contra virus. Por lo tanto, la IL-17 secretada por las células Th17 puede contribuir con la inflamación cardíaca, a la vez que interfiere con la inmunidad protectora antiviral, favoreciendo un ambiente propicio para la progresión de la miocarditis (82).

Utilizando modelos *in vitro* se observó que la IL-17A potencia la producción de IL-8 por las células epiteliales infectadas con VRS, actuando como un mediador clave en la quimiotaxis de neutrófilos a los pulmones. Los investigadores observaron que tanto la infección con VRS, como la estimulación con IL-17A de forma separada inducen la expresión de IL-8, sin embargo, al combinarse ambas señales se da un efecto sinérgico, porque la producción de IL-8 es mucho mayor (83).

La dependencia de este efecto con respecto a la replicación viral quedó en evidencia al comparar células infectadas con VRS activo, frente a aquellas infectadas expuestas a virus inactivado por radiación UV, ya que en estas últimas se detectaron niveles basales de IL-8, pero la sinergia con IL-17A fue mínima o ausente. Esto sugiere que la presencia de productos derivados de la replicación viral es necesaria para activar plenamente las vías de señalización que permite la cooperación entre el VRS y la IL-17A. En este contexto, la IL-17A funciona como un amplificador de la inflamación inducida por el VRS, incrementando la señalización proinflamatoria y favoreciendo el reclutamiento masivo de neutrófilos, lo que puede tener un

efecto antiviral, sin embargo, también puede contribuir a potenciar el daño tisular y la patología asociada a la bronquiolitis severa (83).

De manera complementaria, Rajput y colaboradores analizaron la infección por enterovirus D68 (EV-D68), un agente respiratorio emergente que se asocia con cuadros similares al asma severo. En su estudio, los autores mostraron que la infección por EV-D68 induce la inflamación de vías respiratorias por medio de un mecanismo dependiente de IL-17A, de modo que la infección causa una marcada infiltración neutrofílica y una hiperreactividad de las vías aéreas que son mediados por CXCL1 y CXCL2 (84).

El bloqueo experimental con anticuerpos anti-IL-17A redujo de forma significativa la infiltración neutrofílica, así como la hiperreactividad de las vías aéreas, lo que confirma que la respuesta inflamatoria es dependiente de IL-17. Asimismo, se identificó que las principales fuentes celulares de IL-17 son las células ILC3 y las células T  $\gamma\delta$  pulmonares, lo que destaca el papel de la inmunidad innata (84).

La IL-17 también puede tener un papel clave en la patogenia de la inflamación pulmonar y el SDRA asociado a la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) severo causado por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo de tipo 2 (SARS-Cov-2). En un estudio de Wu y colaboradores, se analizó el perfil inmunológico de 50 pacientes que sobrevivieron a la infección por SARS-Cov-2, un año después del alta, y se comparó entre aquellos que presentaban secuelas pulmonares frente a quienes no presentaban secuelas. Se observó que existían diferencias notables en la activación y funcionalidad de las células inmunes, donde destacaba la IL-17A como una de las citocinas relevantes en este desequilibrio (85).

En el estudio, los pacientes con secuelas pulmonares presentaron una acumulación de linfocitos T CD4<sup>+</sup> productores de IL-17A, acompañados de una mayor producción de IFN- $\gamma$ . La sobreexpresión de IL-17A por estas células se vinculó con la persistencia de la inflamación y la formación de lesiones pulmonares residuales (85).

Se ha descrito que pacientes sobrevivientes de COVID-19 presentan una función pulmonar deteriorada con desarrollo de fibrosis. Wu y colaboradores destacan que las células Th17 residentes de tejido pueden interactuar con macrófagos profibróticos y células T citotóxicas,

por lo que la producción persistente de IL-17A por estas células podría asociarse a la formación de fibrosis pulmonar observada en los pacientes con COVID-19 severo. De hecho, a partir de análisis estadístico basado en el coeficiente de correlación de Spearman y modelos de regresión logística multivariada, se confirma que la expresión de IL-17A correlaciona de forma positiva con la presencia de secuelas pulmonares, identificándola como un biomarcador independiente de riesgo. Estos hallazgos sugieren que la IL-17 puede desempeñar un papel central en la inmunopatogénesis de las secuelas pulmonares observadas tras la infección por SARS-CoV-2 (85).

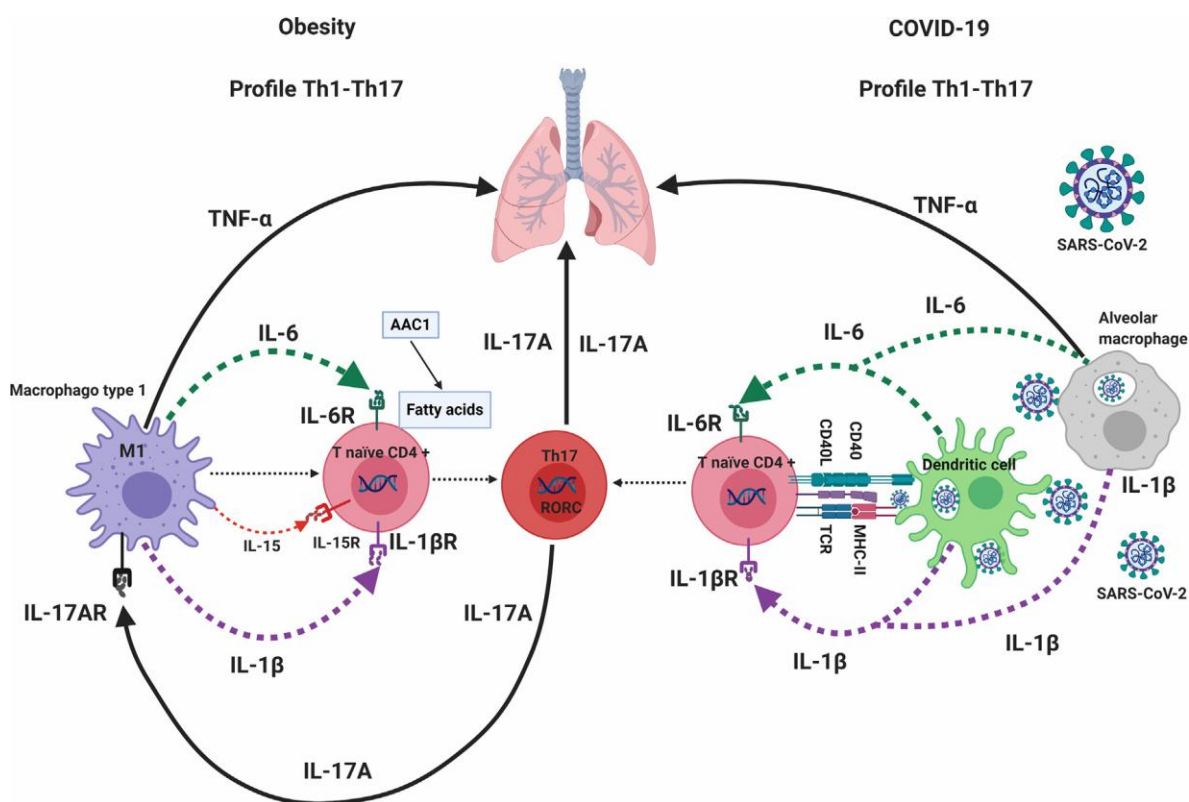
La IL-17 también se encuentra elevada en los pacientes con obesidad y esto podría explicar el mayor riesgo de desarrollar SDRA asociado a la infección por SARS-CoV-2, que se observa en este grupo poblacional. Leija – Martínez y colaboradores plantean que la IL-17A, junto con el TNF- $\alpha$ , pueden desempeñar un papel central como biomarcadores y mediadores en el desarrollo de SDRA y en la mortalidad asociada a COVID-19. Si bien es cierto, la obesidad, por sí misma, genera un estado inflamatorio crónico de bajo grado que se caracteriza por niveles elevados de citocinas como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y IL-15 de forma persistente, siendo las últimas tres esenciales para la diferenciación en linfocitos Th17 (86).

Los autores plantean la hipótesis de que este microambiente inflamatorio se sostiene mediante un bucle de retroalimentación positivo en el que los macrófagos M1, caracterizados por un fenotipo proinflamatorio y elevada capacidad de producción de citoquinas, liberan interleucinas que favorecen la diferenciación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> hacia un fenotipo Th17 a través de la vía STAT3-RORC. A su vez, las células Th17 activadas liberan IL-17A, la cual estimula a más macrófagos M1 para producir, por consiguiente, más IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-15 y TNF- $\alpha$ , promoviendo así la activación de nuevas células Th17 (86).

Aunado a esto, los pacientes con obesidad presentan una desregulación de la enzima acetil-CoA carboxilasa 1 (ACC1), la cual es clave en la síntesis de ácidos grasos monoinsaturados. Al desregularse la enzima, aumenta la síntesis y concentración de estos ácidos grasos en suero y estos podrían ser capaces de activar RORC de forma directa, estimulando la expresión de *IL17A* (86).

En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, los macrófagos y células dendríticas procesan el virus y lo presentan a las células T CD4<sup>+</sup> vírgenes, liberando, a su vez, grandes

cantidades de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , potenciando aún más la expansión de la respuesta Th17 y el aumento de las concentraciones IL-17A en suero. Esta interacción podría crear un efecto sinérgico entre la inflamación propia de la obesidad y la respuesta inmune exacerbada al virus, lo que favorecería el desarrollo de una tormenta de citocinas, con un aumento significativo de IL-17A y TNF- $\alpha$  en los pacientes que progresan a SDRA (ver figura 4) (86). Sin embargo, esta hipótesis no ha podido ser verificada con un modelo experimental propio hasta la fecha.



**Figura 4.** Asociación de la obesidad con la tormenta de citocinas observada en COVID-19. La obesidad promueve un estado de inflamación crónica que potencia la diferenciación de células Th17 y la producción de IL-17A. Esta citocina activa macrófagos M1, generando un ciclo inflamatorio que se amplifica durante la infección por SARS-CoV-2, lo que eleva los niveles de IL-17A y TNF- $\alpha$  y agrava el daño pulmonar. Tomado de (86).

En particular, IL-17A ejerce efectos directos sobre el epitelio respiratorio y el músculo liso, promoviendo hiperreactividad bronquial y reclutamiento masivo de neutrófilos a través de la inducción de mediadores como IL-6, IL-8, GM-CSF y G-CSF. Asimismo, incrementa la liberación de enzimas como elastasas y mieloperoxidasas contenidas en los gránulos de los neutrófilos, lo que intensifica el daño al tejido pulmonar. Esto se asocia con mal pronóstico y mayor riesgo de mortalidad en COVID-19 severo (86).

En síntesis, la IL-17 actúa como un mediador de funciones duales en las infecciones virales, ya que puede potenciar respuestas protectoras, como la activación de células Th1, CD8+ y B-1a, pero también favorecer la persistencia viral, la inflamación excesiva y el daño tisular. Comprender las condiciones que inclinan la balanza hacia un efecto protector o patogénico de la IL-17 no solo resulta esencial para esclarecer los mecanismos de defensa antiviral, sino que también abre la posibilidad de diseñar estrategias terapéuticas dirigidas a modular su acción, con el fin de preservar su papel beneficioso en la inmunidad y, al mismo tiempo, mitigar sus efectos nocivos en la progresión de la enfermedad.

## CAPÍTULO 6: IL-17 E INFECCIONES PARASITARIAS

La IL-17 está involucrada en la respuesta protectora contra ciertos parásitos, especialmente contra parásitos intracelulares, por medio de la activación de monocitos y macrófagos. Sin embargo, la IL-17 no cumple un papel principal en la inmunidad contra parásitos grandes y en su lugar puede contribuir con la inmunopatología inducida por la infección, principalmente a través del reclutamiento de neutrófilos (39).

La literatura sugiere que la IL-17A tiene un papel importante en la resolución de infecciones por protozoarios como *Trypanosoma cruzi*, en estudios en humanos se ha visto que altos niveles de IL-17 se asocian con una mejor función cardíaca en individuos con la enfermedad de Chagas (39). Con respecto a esto, Sousa y colaboradores, llevaron a cabo un estudio con más de 200 pacientes en fase crónica de la enfermedad de Chagas en el que diferenciaban entre pacientes con formas indeterminadas de la enfermedad y aquellos con cardiomiopatía chagásica (87).

Los autores demostraron que los niveles plasmáticos altos de IL-17A correlacionaban significativamente con una mejor función ventricular izquierda en los individuos infectados por *T. cruzi*, mientras que los pacientes con cardiomiopatía presentaron niveles reducidos de IL-17A y peor desempeño cardíaco. Esto sugiere que la IL-17A desempeña un papel inmunomodulador en la fase crónica de la enfermedad de Chagas, lo que contribuye a preservar la función cardíaca y al mismo tiempo actuar como un posible biomarcador para diferenciar pacientes con riesgo de progresión hacia formas más severas (87).

Amezcu - Vesely y colaboradores explican los mecanismos por los que se da este efecto protector de la IL-17, haciendo énfasis en que esta citocina participa en múltiples niveles de la inmunidad frente a *T. cruzi* y otros protozoarios. Como anteriormente se ha indicado, la IL-17 es producida por un amplio repertorio de fuentes celulares, que incluyen células adaptativas clásicas, como Th17 y Tc17; y diversas poblaciones innatas como células T  $\gamma\delta$ , células NK, ILC3, neutrófilos y linfocitos B. Este repertorio permite que la IL-17 sea una de las primeras señales inflamatorias en establecer un ambiente protector frente a la invasión de parásitos (88).

En infecciones experimentales con *T. cruzi*, se ha observado que la IL-17 potencia el reclutamiento de neutrófilos y monocitos, por medio de CXCL1, CXCL2 y favorece el aumento de factores hematopoyéticos, como G-CSF y GM-CSF, lo cual permite una mayor disponibilidad de células efectoras en el sitio de infección. Además, la IL-17 promueve la producción de óxido nítrico y la retención de los parásitos dentro de compartimentos lisosomales, lo que, a su vez, limita su diseminación (88).

La IL-17 también cumple un papel como regulador de la respuesta tipo 1 mediada por IFN- $\gamma$  y TNF. En modelos murinos de infección por *T. cruzi*, la deficiencia de IL-17 o del receptor IL-17RA se asocia con una mayor exacerbación de la inflamación, con aumento de las concentraciones de IFN- $\gamma$  y TNF que contribuyen al daño tisular. Por esta razón, se puede decir que la IL-17 se encarga de mantener el equilibrio entre inflamación protectora y daño tisular, asegurando que la respuesta de tipo Th1 no derive en inmunopatología grave (88).

Relacionado con las observaciones anteriores, Strauss y colaboradores analizaron tres polimorfismos del gen *IL17A* y la susceptibilidad a la infección por *T. cruzi*, mediante un metaanálisis multicéntrico que incluyó más de 2900 individuos procedentes de diversas regiones de América Latina. Los resultados mostraron que el alelo A del polimorfismo rs2275913 se asoció significativamente con una mayor susceptibilidad a la infección, lo que fue consistente en el análisis de las distintas poblaciones evaluadas, principalmente en la población brasileña (89).

Por medio de análisis bioinformáticos se demostró que este polimorfismo se localiza en una región promotora activa del gen *IL17A*, el cual contiene sitios potenciales de unión para el factor de transcripción NFAT (Factor Nuclear de células T activadas). Esto sugiere que su variación podría alterar la expresión génica y, por lo tanto, la producción de IL-17. Los autores proponen que este cambio podría modular la respuesta inflamatoria frente a *T. cruzi*, debido a que una menor producción de IL-17A compromete la respuesta temprana y el reclutamiento de neutrófilos y macrófagos, reduciendo la capacidad antiparasitaria y aumentando la susceptibilidad a la infección (89).

No obstante, el mismo alelo A del rs2275913 está asociado con un aumento del riesgo de cardiomiopatía chagásica crónica, por lo que una activación prolongada de IL-17 podría

mantener un estado inflamatorio persistente en el tejido miocárdico, que favorece el desarrollo de fibrosis y la remodelación ventricular característica de la cardiomiopatía (89).

Por su parte, Moroda y colaboradores refuerzan el papel modulador de la IL-17 en las infecciones parasitarias al evaluar su función frente a la infección oral por *Toxoplasma gondii* en modelos murinos. En su estudio, los autores demostraron que la deficiencia de IL-17A aumenta significativamente la mortalidad durante la fase aguda de la infección, sin que esto se relacione con una mayor carga parasitaria en los tejidos intestinales o linfáticos. En su lugar, observaron una producción excesiva de IFN- $\gamma$  en las células T CD4<sup>+</sup> de los ganglios linfáticos mesentéricos y el íleon, así como una sobreexpresión del antígeno de choque térmico HSP70, una proteína virulenta asociada con reacciones anafilácticas dependientes de IFN- $\gamma$  (90).

Los autores observaron que la ausencia de la IL-17 redujo la infiltración de neutrófilos en el íleon infectado, lo que confirma su papel en el reclutamiento de neutrófilos como mecanismo protector local. Los ratones deficientes en IL-17A mostraron daño tisular intestinal con niveles elevados de IFN- $\gamma$  e IL-4, lo que refleja una polarización exacerbada hacia la respuesta Th1. La administración de IL-17A recombinante en estos ratones, disminuyó la expresión de HSP70 y de IFN- $\gamma$ , restaurándolos a niveles similares a los de las cepas silvestres, por lo que se concluye que la IL-17A parece modular negativamente la hiperactivación de IFN- $\gamma$  y a su vez la hiperinflamación asociada a HSP70. Estos hallazgos sugieren que la IL-17A ejerce un papel protector indirecto durante la toxoplasmosis aguda, al limitar la respuesta anafiláctica mediada por IFN- $\gamma$  y HSP70, actuando como modulador negativo de la respuesta exacerbada Th1, manteniendo un equilibrio entre la inmunidad protectora e inmunopatológica (90).

En el caso de la leishmaniasis cutánea, igualmente se ha visto que la IL-17 actúa activamente en la modulación de la respuesta local. Saidi y colaboradores realizaron una revisión comparativa sobre los espectros clínicos e inmunológicos de la leishmaniasis cutánea en África de Norte y de la Guyana Francesa, las cuales son regiones representativas del Viejo Mundo y del Nuevo Mundo. Los autores destacan que la evolución de las lesiones depende de una compleja interacción entre los factores asociados al parásito, el microambiente cutáneo y la respuesta inmunitaria del hospedero (91).

En las infecciones del Viejo Mundo, las especies como *Leishmania major* y *L. infantum* inducen respuestas mixtas tipo Th1/Th2, donde la producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  contribuye con el control del parásito, pero un exceso de citocinas proinflamatorias puede provocar daño tisular. Adicionalmente, en *L. tropica*, se han detectado células Th1 e IL-17 en las lesiones cutáneas, lo que sugiere que esta citocina podría contribuir tanto en la inflamación local como en el mantenimiento del equilibrio inmunológico frente al parásito. En cambio, en las infecciones de la Guyana Francesa, donde predominan las infecciones por *L. guyanensis* y *L. braziliensis*, se observa una respuesta mixta de tipo Th1/ Th2 / Th17, la cual se caracteriza por altos niveles de IL-13, IL-17A e IFN- $\gamma$ ; esto genera una inflamación más intensa que participa en la contención inicial del parásito, sin embargo, también promueve el daño tisular y la progresión a formas clínicas más severas o diseminadas (91).

Particularmente, en el caso de infecciones por *L. guyanensis* se ha visto que las lesiones cutáneas presentan concentraciones elevadas de IL-17A, especialmente en pacientes infectados con cepas que albergan el Virus ARN de *Leishmania* 1 (LRV1). Este virus endosimbionte actúa como un potente amplificador de la inflamación, ya que su ARN bicatenario es reconocido por el receptor TLR3 de los macrófagos, lo que induce la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-17A. Dicho mecanismo genera una respuesta inflamatoria intensa, que aumenta la infiltración celular y el daño tisular, lo que se asocia con una mayor severidad clínica y con el desarrollo de formas mucocutáneas y diseminadas de la infección (91).

Con respecto a los parásitos multicelulares, en particular los helmintos, la inmunidad protectora es mediada principalmente por las respuestas de tipo Th2, mientras que el rol que juega la IL-17 está más relacionado con la patología observada en estas infecciones (39). Sin embargo, la IL-17E o IL-25 surge como un mediador esencial de las respuestas tipo 2 frente a estos parásitos. Este miembro de la familia IL-17, promueve la respuesta Th2 mediante la inducción de IL-4, IL-5 e IL-13, el reclutamiento de eosinófilos y la producción de IgE, las cuales son esenciales para la defensa contra infecciones por helmintos (92).

Kang y colaboradores llevaron a cabo un estudio en el que utilizaron modelos de infección con *Nippostrongylus brasiliensis*, y observaron que la señalización con IL-25 a través del adaptador ACT1 en las células epiteliales intestinales es crucial para la expulsión eficaz de

los parásitos. Los autores observaron que ratones con delección epitelial específica de ACT1, presentaban un marcado retraso en la eliminación de los helmintos, junto con una reducción en las citocinas asociadas a la respuesta Th2 y una menor expansión, en ganglios linfáticos mesentéricos, pulmón e hígado, de una población de células inmunes innatas tipo 2, denominadas  $\text{Lin}^- \text{c-kit}^+$ . Estas células se caracterizan por su capacidad de producir IL-13 y cooperar en la activación de los linfocitos Th2, lo que las hace necesarias para la expulsión de los parásitos. Este hallazgo evidencia que la señalización de IL-25 a través de ACT1 en el epitelio es esencial para el establecimiento de una respuesta protectora eficaz, demostrando que la inmunidad frente a *N. brasiliensis* depende principalmente del eje IL-25/ACT1 (92).

A pesar que la IL-17A no fue relevante en el estudio anterior, Ajendra y colaboradores llevaron a cabo otro estudio, en el que utilizaron un modelo de infección pulmonar por *N. brasiliensis*, en el que observaron que la IL-17A cumple un papel dual en la regulación de la respuesta tipo 2. Los autores demostraron que la producción temprana de IL-17A, principalmente por las células T  $\gamma\delta$ , cumple un papel importante en el establecimiento de una respuesta tipo 2, al observar que ratones deficientes de IL-17A mostraron una marcada disminución en los niveles de IL-4, IL-5 e IL-33, una menor activación de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> GATA3<sup>+</sup> y una reducción en la expansión de las células ILC2, lo que se tradujo en una respuesta eosinofílica atenuada y una reducción de la respuesta Th2 (93).

A partir del análisis transcriptómico de los pulmones, se demostró que la ausencia de IL-17A incrementa la expresión de IFN- $\gamma$ , el cual puede antagonizar el desarrollo de la respuesta tipo 2. Al neutralizar de forma experimental la expresión de IFN- $\gamma$  en ratones deficientes de IL-17A, se restauró completamente la producción de IL-4, IL-5 e IL-3, y se activan las células T CD4<sup>+</sup> e ILC2, lo que sugiere que la IL-17A promueve la inmunidad tipo 2 en los pulmones mediante la supresión temprana de IFN $\gamma$ . Sin embargo, cuando la respuesta tipo 2 ya está establecida, en etapas posteriores de la infección, la IL-17A adquiere una función reguladora negativa, es decir limita la expansión excesiva de ILC2 y la producción de IL-5 e IL-3. De modo que la IL-17 primero favorece y luego modula la magnitud de la respuesta tipo 2, previniendo la inflamación excesiva (93).

La IL-17 también puede estar fuertemente involucrada en la inmunopatología asociada a la esquistosomiasis. Estudios han demostrado que esta citocina desempeña un papel central en

la respuesta inmunitaria hepática inducida por los huevos de *S. mansoni*, observándose que su producción elevada se asocia con una inflamación granulomatosa severa y un mayor reclutamiento de neutrófilos. Modelos murinos deficientes de IL-17 presentan una marcada reducción del daño hepático, confirmando su participación en la respuesta inflamatoria. Por el contrario, en ratones con deficiencia de IFN- $\gamma$  se observa una exacerbación de la inmunopatología con aumento en los niveles de IL-17, lo que sugiere que el IFN- $\gamma$  regula negativamente la acción de la IL-17, limitando su potencial patogénico y evitando la inflamación descontrolada (94).

Adicionalmente, se ha observado que en ausencia de las citocinas proinflamatorias, IL-17 e IFN- $\gamma$ , hay resistencia a la exacerbación de la patología inducida por la inmunización con los huevos de *S. mansoni*. En estas condiciones, aumenta la expresión de IL-5, IL-10, es decir predomina un microambiente antiinflamatorio y la respuesta inmunitaria se orienta hacia un fenotipo tipo Th2, que contribuye a atenuar el daño tisular asociado a la infección (94).

En concordancia con lo anterior, Zheng y colaboradores describen que la activación del eje IL23/IL-17 es un elemento clave en la inmunopatogénesis de la esquistosomiasis, ya que promueve una respuesta inflamatoria intensa en el hígado mediada por las células Th17, las cuales son inducidas por los antígenos presentes en los huevos del parásito. La IL-17 favorece la secreción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias que reclutan neutrófilos y agravan la necrosis y fibrosis hepática. En este contexto, la inhibición de esta vía mediante anticuerpos neutralizantes o la ausencia del receptor IL-17RA reduce significativamente el tamaño de los granulomas y mejora la función del hígado. Además, se han descrito moléculas coestimuladoras como coestimulador inducible de células T (ICOS) y receptores de lectina tipo C (CD209a) en las células dendríticas, las cuales son importantes para la diferenciación de las células Th17, por lo que la deficiencia de alguna de estas moléculas atenúa la respuesta inflamatoria y limita el daño hepático (95).

Estos hallazgos demuestran que la IL-17 no solo participa en la defensa contra patógenos extracelulares, si no que puede contribuir de manera determinante en la patogénesis de enfermedades parasitarias cuando su actividad no es controlada adecuadamente, de ahí la importancia de los mecanismos de regulación inmunitaria, los cuales son fundamentales para preservar la homeostasis tisular durante las infecciones crónicas (94).

## CAPÍTULO 7: IL-17 COMO BLANCO TERAPÉUTICO

Como se ha discutido en los capítulos anteriores, la IL-17 desempeña un papel crucial en la defensa del huésped contra las infecciones, sin embargo, su desregulación puede favorecer el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas y provocar daño tisular, lo que eventualmente puede contribuir con la aparición de trastornos autoinmunes o incluso transformaciones malignas. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS) vinculan la vía Th17 con la patogenia de enfermedades como la EII, la esclerosis múltiple (EM), la PsO, el LES, la EA, la AR y el asma (96).

Infiltrados de células Th17 son muy frecuentes en articulaciones afectadas de pacientes con AR, y se ha visto que la IL-17 es capaz de activar osteoclastos que pueden inducir la resorción y erosión del hueso. Asimismo, la IL-17 también ha sido identificada en las lesiones de EM, PsO, síndrome de Sjögren e EII. En relación con las enfermedades autoinmunes del SNC, las células Th17 constituyen el primer grupo de células T patogénicas que se infiltran en el SNC; lo cual podría tener relación con su capacidad de atravesar eficazmente la barrera hematoencefálica (96).

Por sí misma, la IL-17 no es un inductor potente de la inflamación, sin embargo, sus efectos se deben a su capacidad para desencadenar el reclutamiento de células inmunes por medio de la expresión de quimiocinas como CXCL-1, CXCL-2, CXCL-5, CCL-2, CCL-7, CCL-20, así como establecer acciones sinérgicas con otras citocinas, como TNF, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , GM-CSF e IL-22, activando una cascada proinflamatoria (97).

Se han realizado ensayos sobre la inhibición terapéutica de la vía de IL-17, específicamente sobre la IL-12, IL-23, IL-17A y IL-17RA, demostrando una eficacia variable contra diferentes trastornos autoinmunes. Los inhibidores de IL-17A, como Secukinumab, demuestran una eficacia superior en la inflamación psoriática y articular en comparación con aquellos inhibidores de Th1/Th17 más amplios como Ustekinumab y Briakinumab. Por el contrario, el bloqueo de IL-17RA es menos eficaz debido a la inhibición inespecífica de IL-17E. La inhibición de IL-12/23 puede ser beneficiosa en la enfermedad de Crohn, sin embargo, los inhibidores de IL-17A o IL-17RA son ineficaces, lo que sugiere que la IL-17A puede tener un papel protector en el intestino. La inhibición de IL-17 también puede ser

eficaz en enfermedades asociadas a HLA-B27, como la EA o la uveítis; y la evidencia respalda su papel en la EM (96).

Como se mencionó anteriormente, ROR $\gamma$ t es un factor de transcripción maestro clave para la transcripción de *Il17a* tanto en humanos como en ratones. Este factor se expresa en las células Th17, pero también en las células T $\gamma\delta$  y en las células ILC3. Se ha demostrado que ratones con deficiencia de *RORC*, gen que codifica por ROR $\gamma$ t, presentan una disminución de la respuesta inflamatoria en modelos de enfermedades autoinmunes, incluyendo la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE) o psoriasis experimental. Esta reducción de los síntomas clínicos se ha asociado con la ausencia de células Th17 infiltradas en el tejido. Por esta razón el eje ROR $\gamma$ t – IL-17 ha cobrado interés como una potencial diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (98).

En este contexto, la digoxina surge como el primer inhibidor de ROR $\gamma$ t y, desde entonces, se han desarrollado numerosas moléculas dirigidas a ROR $\gamma$ t para el posible tratamiento de trastornos autoinmunes. Varios fármacos, como ABBV-553, GSK-2981278, JTE-151, VTP-43742, JNJ-3534, AZD-0284 y TAK-828, han avanzado a la fase de ensayos clínicos, sin embargo, la mayoría de estos programas se han suspendido o interrumpido debido a problemas de eficacia o seguridad en humanos, ya que muchos de estos inhibidores interactúan con el dominio de unión al ligando de ROR $\gamma$ t, el cual es idéntico al de su isoforma ROR $\gamma$ , que se expresa ampliamente en distintos tejidos (98).

Aunado a esto, ROR $\gamma$ t desempeña un papel crucial en la maduración de los timocitos y la organogénesis linfoide en ratones, lo que sugiere que la inhibición crónica de este, podría producir efectos adversos ajenos al objetivo deseado. Por lo tanto, las estrategias de nueva generación buscan inhibir selectivamente la actividad ROR $\gamma$ t en los sitios de inflamación, sin que haya interrupción de la función sistémica de ROR $\gamma$ , lo que podría permitir superar las limitaciones actuales (98).

A pesar que aún no se comprende completamente el mecanismo de acción molecular de ROR $\gamma$ t, un estudio de Sun y colaboradores ha logrado diseñar e identificar dos nuevos ligandos de ROR $\gamma$ t que comparten similitud estructural, pero exhiben eficacias distintas. A partir de simulaciones de dinámica molecular, los investigadores dilucidaron la base mecánica que subyace a la actividad diferencial del agonista y el agonista inverso de

ROR $\gamma$ t. El estudio reveló que el residuo de aminoácido Trp317 desempeña un papel crucial, actuando como un factor impulsor clave en la activación de ROR $\gamma$ t (99).

Otras interacciones que se están estudiando incluyen la regulación de la estabilidad de ROR $\gamma$ t mediante ubiquitinación, en la que la ligasa E3 ITCH actúa como un freno del eje ROR $\gamma$ t – IL-17. ITCH reconoce a ROR $\gamma$ t y puede dirigirlo hacia la degradación por proteasoma, lo que limita la transcripción de *Il17a* y, en consecuencia, la producción de IL-17. En condiciones basales, la interacción intramolecular entre los diferentes dominios de la proteína ITCH inhibe su actividad de ligasa E3. Tras la estimulación del receptor TCR, JNK1 fosforila ITCH en los residuos S199, T222 y S232, induciendo un cambio conformacional que interrumpe esas interacciones intramoleculares y, por lo tanto, activa su función de ligasa E3, favoreciendo la ubiquitinación y degradación de ROR $\gamma$ t (98).

Sigue sin estar claro si la fosforilación de ROR $\gamma$ t inducida por TCR, genera cambios conformacionales dentro de la proteína, no obstante, si tales cambios ocurren, podría ser posible desarrollar inhibidores de ROR $\gamma$ t altamente específicos que se dirijan selectivamente a ROR $\gamma$ t inducido por TCR, sin que se afecte ROR $\gamma$ , puesto que la señalización de TCR es específica de las células T. Por tanto, una comprensión integral de la regulación postraduccional de ROR $\gamma$ t, incluyendo el papel de ITCH como modulador negativo, es crucial para diseñar estrategias terapéuticas efectivas para modular las enfermedades inflamatorias mediadas por IL-17 (98).

En este sentido, los avances en la comprensión de los mecanismos moleculares de la vía IL-17 han permitido trasladar este conocimiento al desarrollo de terapias biológicas dirigidas (ver tabla 1). Un ejemplo destacado es la psoriasis, en la cual el eje IL-23/Th17 juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad. Las células dendríticas producen altos niveles de IL-23, lo que estimula la diferenciación y activación de las células Th17. Estas células, a su vez, producen grandes cantidades de IL-17 y otras citoquinas que directamente afectan a los queratinocitos epidérmicos y otras células de la piel. Estas citoquinas, en conjunto con el TNF actúan como activadores transcripcionales de genes específicos en queratinocitos. Este proceso, junto con la estimulación autoantigénica de los linfocitos T, genera bucles de retroalimentación que perpetúan la inflamación y mantienen el fenotipo psoriático (97).

**Tabla 1.** Terapias dirigidas contra la vía IL-23/IL-17 aprobadas por la FDA para el año 2023.

<b>Anticuerpo Monoclonal</b>	<b>Blanco terapéutico</b>	<b>Tipo de Anticuerpo</b>	<b>Uso aprobado</b>
Ustekinumab	Subunidad p40 de IL-12 e IL-23	IgG1 $\kappa$	Psoriasis Enfermedad de Crohn Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide Artritis psoriásica Esclerosis múltiple Dermatitis atópica Enfermedad de injerto vs huésped
Secukinumab	IL-17A	IgG1 $\kappa$	Psoriasis Artritis reumatoide Espondilitis anquilosante Artritis psoriásica Asma Esclerosis múltiple Diabetes tipo I Enfermedad de Crohn
Ixekizumab	IL-17A	IgG4	Psoriasis Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide
Brodalumab	IL-17RA	IgG2	Psoriasis Artritis psoriásica Asma Enfermedad de Crohn
Guselkumab	IL-23p19	IgG1 $\lambda$	Psoriasis Artritis reumatoide
Tildrakizumab	IL-23p19	IgG1 $\kappa$	Psoriasis
Risankizumab	IL-23p19	IgG1 $\kappa$	Psoriasis
Bimekizumab	IL-17A e IL-17F	IgG1 $\kappa$	Psoriasis

Adaptado de (35).

La inflamación sistémica asociada a PsO puede promover la inflamación en el tejido adiposo. La obesidad y el aumento de tejido graso contribuye con el proceso inflamatorio, en el que la producción y liberación de adipocinas involucradas en el balance energético, como resistina, leptina y vifastina; ácidos grasos no esterificados y otras citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- $\alpha$ , se relacionan con el desarrollo de resistencia a la insulina y con la enfermedad hepática metabólica asociada a grasa (MAFLD) (97).

La MAFLD se caracteriza por la acumulación de grasa en más de 5 % de los hepatocitos en ausencia de consumo significativo de alcohol. Su progresión incluye etapas de esteatosis, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), fibrosis, cirrosis y, en pacientes con enfermedad hepática avanzada puede progresar a carcinoma hepatocelular (HCC) y falla hepática (97).

La sobreexpresión de IL-17 en piel y en hígado promueve la expresión de citoquinas, quimiocinas como IL-8 y CCL20, y especies reactivas de oxígeno (ROS), así como el reclutamiento de neutrófilos y favorece el depósito de colágeno, creando un circuito piel-hígado-tejido adiposo que sostiene la inflamación crónica de bajo grado y la resistencia a la insulina, por lo tanto, el bloqueo de la IL-17 podría contribuir a revertir todos estos efectos y atenuar la inflamación sistémica asociada a la PsO (97).

Las terapias biológicas dirigidas contra IL-23 o IL-17A han sido eficaces para el tratamiento de psoriasis moderado o severa. Secukinumab, un anticuerpo monoclonal humano IgG1 anti-IL-17A, logró respuestas PASI90 en más del 60% de los pacientes con psoriasis moderada a severa en ensayos aleatorizados de fase III, con efectos sostenidos hasta las 156 semanas (100). El PASI (índice de área y severidad de la psoriasis) es una escala clínica que integra la extensión del área afectada y la intensidad de las lesiones (eritema, induración y descamación) en distintas regiones corporales; por ello, una respuesta PASI90 indica una reducción del 90% del puntaje respecto a la línea basal (101).

Secukinumab también mostró eficacia significativa en psoriasis ungueal y artritis psoriásica. De forma similar, Ixekizumab evidenció eficacia mantenida en un ensayo multicéntrico y mejoría clínica en áreas difíciles como cuero cabelludo y palmas, siendo recomendado como terapia de primera línea para artritis psoriásica refractaria a anti-TNF (100).

Otro anticuerpo monoclonal que se destaca es Brodalumab, cuya función es bloquear el receptor IL-17RA, inhibiendo de forma simultánea las isoformas IL-17A, IL-17F, IL-17C y IL-17E. Estudios en pacientes con PsO moderada o severa revelaron que el tratamiento con Brodalumab puede ser efectivo en pacientes que no responden a otras terapias, obteniendo resultados beneficiosos en pacientes con eritroderma psoriática y en psoriasis pustular generalizada. Por su parte, Bimekizumab, neutraliza IL-17A e IL-17F, y ha mostrado tener una eficacia superior a la inhibición de IL-17A sola, al reducir la quimiotaxis de neutrófilos y la activación fibroblástica en PsO y PsA (100).

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra IL-23 también constituyen un pilar terapéutico importante para tratar la PsO. Ustekinumab, se encuentra aprobado para uso en adultos y niños con placas psoriáticas moderadas o severas y también se ha demostrado una eficacia sostenida y una reducción de la inflamación vascular y hepática hasta por cinco años en ensayos clínicos de fase III (100).

Otro grupo de terapias biológicas destacadas son los inhibidores específicos de la subunidad p19 de IL-23, que incluye a Guselkumab, Tildrakizumab y Risankizumab. Guselkumab ha obtenido resultados sobresalientes en PsO y PsA en ensayos de fase III; Tildrakizumab, que se ha destacado por ser seguro y eficaz en el tratamiento de placas psoriáticas crónicas y ha obtenido respuestas PASI75 en el 86% con buena tolerancia en los ensayos clínicos. Finalmente se encuentra el Risankizumab., el cual superó significativamente la eficacia de Ustekinumab, en el tratamiento de PsO moderada o severa. Estos agentes ofrecen respuestas clínicas duraderas y una menor frecuencia de administración, lo que mejora la adherencia terapéutica (100).

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos más frecuentes con los bloqueadores de IL-17 incluyen nasofaringitis, cefalea y diarrea. Se ha observado además un aumento del riesgo de candidiasis mucocutánea, debido al papel protector de IL-17 frente a infecciones fúngicas. En algunos casos, se describen erupciones eccematosas tras tratamientos anti-IL-17A, posiblemente relacionadas con un desequilibrio entre las respuestas Th2 y Th17 (100).

No obstante, el éxito clínico de estas terapias en psoriasis ha impulsado su evaluación en otras patologías mediadas por el mismo eje inflamatorio IL-23/IL-17, entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), donde este eje desempeña un papel en la

inmunopatogénesis de la enfermedad, particularmente en la enfermedad de Crohn (EC). Ambas citoquinas conforman un bucle inflamatorio que potencia la persistencia de la respuesta inmune, a la vez que confiere resistencia a las terapias convencionales. Los macrófagos CD14<sup>+</sup> son la principal fuente de IL-23 en los pacientes con EC, aunque también hay participación de las células dendríticas y células epiteliales. La producción excesiva de IL-23 favorece la activación de linfocitos T CD4<sup>+</sup> que coexpresan TNFR2 e IL-23R, por medio de la fosforilación de STAT3, lo que les confiere resistencia a la apoptosis inducida por terapias anti-TNF y promueve la producción persistente de citoquinas de tipo Th1 y Th17, como de IL-17, IFN- $\gamma$  y TNF. Estas células se acumulan en la mucosa de pacientes con EC, perpetuando la inflamación crónica intestinal (102).

El descubrimiento del papel clave del eje IL-23/IL-17 en la patogenia de la EII ha impulsado el desarrollo de terapias biológicas dirigidas contra estas citoquinas y sus receptores. Inicialmente se emplearon anticuerpos anti-p40, como Ustekinumab, que bloquea la subunidad compartida por IL-12 e IL-23 y mostró eficacia en pacientes con EC moderada o severa, logrando tasas más altas de respuesta y remisión clínica. Posteriormente, se desarrollaron inhibidores específicos de la subunidad p19 de IL-23, tales como Risankizumab, Brazikumab, Mirikizumab y Guselkumab, los cuales preservan la actividad de IL-12 y reducen la expansión de células Th17 patogénicas. En estudios clínicos, Risankizumab y Brazikumab demostraron mejoras significativas en la remisión clínica y disminución de marcadores inflamatorios, como IL-22, en comparación con el uso de placebo, reforzando la relevancia del eje IL-23/IL-17 en la EC (102).

De forma complementaria a los anticuerpos monoclonales, se están desarrollando terapias orales dirigidas que buscan inhibir con alta especificidad las interacciones citocina-receptor. En este marco, la Icotrokinra (JNJ-77242113) es un péptido oral sintetizado químicamente que bloquea selectivamente el receptor de IL-23 e inhibe su señalización, con el objetivo de modular el eje IL-23/IL-17. En psoriasis moderada a severa, mostró un efecto dosis – respuesta significativo frente al placebo y un perfil de seguridad tolerable. Se encuentra en estudios de fase 2 y 3 en PsO, PsA y colitis ulcerosa, que ayudaran a definir su potencial terapéutico dentro del espectro de la EII (103).

En contraste con la inhibición de IL-23, el bloqueo directo de la IL-17 con anticuerpos como Secukinumab o Brodalumab resultaron ineficaces y, en algunos casos, agravaron la enfermedad y aumentaron el riesgo de infecciones fúngicas. Estos hallazgos coinciden con estudios en modelos murinos que revelan un posible papel protector de IL-17A en el intestino, al favorecer la integridad epitelial mediante la regulación de proteínas de unión estrecha como la ocludina y al reducir la permeabilidad intestinal tras daño tisular. De hecho, ciertas poblaciones de células T  $\gamma\delta$  IL-23R<sup>+</sup> pueden producir IL-17A de manera independiente de IL-23, contribuyendo a la protección de la barrera mucosa. En conjunto, la evidencia sugiere que, mientras el bloqueo de IL-23 resulta beneficioso en la EC, la inhibición directa de IL-17 podría alterar mecanismos defensivos intestinales esenciales (102).

Asimismo, en un modelo murino se demostró que la señalización de la IL-17 y del IL-17R es esencial para regular la defensa de la mucosa del huésped contra numerosos patógenos invasores. Las bacterias comensales, especialmente las bacterias filamentosas segmentadas, son un factor crucial que impulsa el desarrollo de las células Th17 en el tracto gastrointestinal. La interrupción de la señalización de IL-17R en el epitelio entérico resultó en disbiosis de bacterias filamentosas segmentadas debido a la expresión reducida de  $\alpha$ -defensinas, NADPH oxidasa Nox1 y del pIgR, los cuales son clave para la defensa de la mucosa (104).

En el caso de la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo murino de esclerosis múltiple, se ha demostrado que la IL-17 es una citocina patógena clave en la enfermedad autoinmune mediada por células T. Se han detectado niveles elevados de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23, TGF- $\beta$  y TNF- $\alpha$  en el suero y el SNC de pacientes con esclerosis múltiple. Las células Th17 inducidas por IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-23 muestran una mayor patogenicidad y secretan citocinas proinflamatorias como IL-17, IL-6 e IL-22, siendo la IL-17 fundamental para el daño tisular del SNC. Además, las células Th17 producen GM-CSF, que potencia la función de presentación de antígenos de las células dendríticas y estimula la producción de IL-23, lo que amplifica aún más la patogenicidad de las células Th17. Por tanto, IL-17 es capaz de contribuir a la patogenicidad de la esclerosis múltiple al afectar la función de los astrocitos,

la microglía, las neuronas, los oligodendrocitos y la barrera hematoencefálica, mediante desmielinización, inflamación y apoptosis (105).

Al estudiar nuevos tratamientos para la esclerosis múltiple, varias inmunoterapias han fracasado debido a eventos adversos graves inesperados, como complicaciones inmunológicas y posible toxicidad hepática. Daclizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL-2 (CD25), fue retirado del mercado en 2018 por su posible toxicidad hepática y trastornos inmunomediados. ABT-874, un anticuerpo monoclonal contra el receptor  $\beta$ 1 de IL-12, compartido por IL-12 e IL-23, mostró resultados inferiores al placebo en el tratamiento de la esclerosis múltiple. MOR103, un anticuerpo monoclonal dirigido al GM-CSF, ha demostrado una buena tolerabilidad en pacientes con esclerosis múltiple en un ensayo clínico de fase Ib. Secukinumab, un inhibidor de IL-17A, ha demostrado reducir la actividad de las lesiones por resonancia magnética en la EM y disminuir la producción de IL-6 inducida por IL-17A en astrocitos humanos. Sin embargo, a pesar de sus beneficios terapéuticos en las manifestaciones cutáneas y neurológicas, se han notificado casos de exacerbación de la esclerosis múltiple tras el tratamiento con Secukinumab, por lo que aún se requiere mayor investigación para evaluar la efectividad de los mAbs contra IL-17 en la EM (105).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune multisistémica compleja que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos, el depósito de inmunocomplejos y la desregulación inmunitaria, lo que provoca daño multiorgánico, en particular nefritis lúpica (NL), la manifestación más grave y frecuente. Los linfocitos T desempeñan un papel central en la patogénesis del LES, con un desequilibrio entre los linfocitos Th17 y Treg (debido en parte a la reducción de la producción de IL-2) que contribuye a la inflamación y la lesión tisular. Se han observado recuentos elevados de linfocitos Th17 y niveles séricos elevados de IL-17A en pacientes con LES; sin embargo, estudios en ratones propensos al lupus revelaron que la inhibición o eliminación de IL-17A no mejora la enfermedad, lo que sugiere que las manifestaciones del LES provienen de los linfocitos Th17 y no de la propia IL-17A. Las citocinas IL-12 e IL-23, mediadores clave en la diferenciación de Th1 y Th17, respectivamente, también se han implicado en la patogénesis del LES (106).

En este contexto, el bloqueo farmacológico directo de IL-17A también se ha evaluado en pacientes con LES con afectación renal. En el ensayo de fase III SELUNE, Secukinumab se evaluó como terapia adyuvante al tratamiento estándar en nefritis lúpica activa; sin embargo, no demostró superioridad frente al placebo, por lo que tanto el estudio principal como su extensión se interrumpieron de forma temprana tras un análisis de futilidad, al no evidenciar un beneficio clínicamente significativo. De hecho, la proporción de pacientes que alcanzó respuesta renal completa a la semana 52 fue inferior con Secukinumab (24,2%) en comparación con el placebo (36.3%) (107). Por lo tanto, actualmente, el bloqueo de IL-17 no constituye una estrategia establecida para el tratamiento de LES.

Otra patología inflamatoria importantes es la espondiloartritis, una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente el esqueleto axial. El término abarca tanto la espondiloartritis axial no radiográfica, caracterizada por cambios inflamatorios sin daño estructural detectable con rayos X, como la espondilitis anquilosante (EA), en la que los cambios óseos característicos en las articulaciones sacroilíacas y potencialmente en la columna vertebral son visibles en las radiografías (108).

Las investigaciones han demostrado que los efectos directos de IL-17 e IL-23 sobre los osteoclastos y la resorción ósea sugieren que podrían tener un efecto catabólico sobre el hueso. Sin embargo, los posibles efectos de IL-17A sobre la diferenciación de los osteoblastos probablemente dependen del tipo de célula expuesta, la etapa de diferenciación de esa célula y quizás también del momento y la duración de la exposición a las citocinas. Sin embargo, IL-23 no parece tener efecto sobre la activación de los osteoblastos (108).

Los ensayos clínicos han demostrado una buena eficacia de los inhibidores de IL-17 en pacientes con espondiloartritis axial, mientras que los inhibidores de IL-23 no mostraron dicho efecto. Parece que la secreción de IL-17 podría ocurrir en ausencia de IL-23 debido al microambiente de la espondiloartritis. Los datos negativos de los ensayos con inhibidores de IL-23 en la espondiloartritis resaltan que es difícil, si no imposible, predecir la eficacia o ineficacia de las terapias dirigidas antes de que un fármaco se haya probado en ensayos clínicos para la indicación de interés. Los inhibidores de IL-17 y los inhibidores del TNF son actualmente las únicas terapias dirigidas eficaces para la espondiloartritis (108).

Como se ha indicado los inhibidores de la IL-17, han demostrado una eficacia sobresaliente en el tratamiento de psoriasis y otras patologías autoinmunes. Sin embargo, su bloqueo selectivo de la vía de IL-17 interfiere con mecanismos inmunitarios fundamentales para la defensa frente a microorganismos extracelulares, lo que conlleva una mayor susceptibilidad a infecciones mucocutáneas, en particular por *Candida albicans* (109,110).

En un estudio prospectivo de Schwarz y colaboradores, se comparó 36 pacientes tratados con inhibidores de IL-17 (Ixekizumab y Bimekizumab) frente a 24 tratados con Adalimumab, el cual es un inhibidor del TNF- $\alpha$ , y se observó que el 16,7 % de los pacientes tratados con inhibidores de IL-17 desarrollaron candidiasis oral, mientras que ningún caso ocurrió con Adalimumab, lo que indica que el riesgo de infección se relaciona específicamente con la inhibición de la IL-17. La colonización previa por *C. albicans* fue un factor de riesgo significativo, sugiriendo la utilidad de tamizar a los pacientes antes de iniciar la terapia. Aunque no se evidenció incremento en infecciones por *S. aureus*, ni inflamación intestinal subclínica, el estudio confirma que el bloqueo de IL-17 afecta mecanismos defensivos clave en mucosas, particularmente la activación de neutrófilos y la integridad epitelial (109).

Bilal y colaboradores recopilaron resultados de múltiples ensayos clínicos y estudios observacionales que confirman un aumento en la incidencia de candidiasis mucocutánea en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de IL-17, siendo Brodalumab y Bimekizumab los fármacos asociados al mayor riesgo, en comparación con Secukinumab o Ixekizumab. Las infecciones reportadas fueron predominantemente orales o genitales, de carácter leve a moderado, y respondieron favorablemente al tratamiento antifúngico, sin progresión a cuadros sistémicos. Este patrón clínico se explica por la alteración de la inmunidad de mucosas, ya que la IL-17 estimula la secreción de moco y proteínas de las uniones estrechas que refuerzan la barrera epitelial, por lo que su bloqueo facilita la adherencia y penetración de *Candida spp.*, lo que explica la alta frecuencia de infecciones orofaríngeas en estos pacientes (110).

Por otro lado, el estudio de cohorte retrospectivo realizado por Li y colaboradores en más de 11 000 pacientes con psoriasis o artritis psoriásica evaluó el riesgo comparativo de infecciones graves que requirieron hospitalización entre los pacientes tratados con inhibidores de IL-17, IL-12/23 y TNF. Los resultados mostraron que el riesgo de infecciones

serias fue similar entre los grupos tratados con IL-17 y TNF, y no se observó un incremento significativo en comparación con los inhibidores de IL-12/23. Sin embargo, estos últimos mostraron un perfil de seguridad superior, asociado a un menor riesgo de infecciones hospitalarias (111).

En conjunto, los hallazgos indican que el bloqueo terapéutico de IL-17 altera selectivamente la inmunidad de las mucosas, particularmente en cavidad oral y genital, aumentando la predisposición a infecciones localizadas por *Candida spp.*, sin aumentar significativamente las infecciones bacterianas o sistémicas graves. La colonización previa por *Candida albicans*, el tipo de inhibidor empleado y la duración del tratamiento son factores determinantes. Por ello, es recomendable evaluar la microbiota de las mucosas antes de iniciar la terapia, educar al paciente en la detección temprana de síntomas y considerar medidas profilácticas en casos de riesgo elevado (109,110).

## CONCLUSIONES

- La familia IL-17 representa un grupo de citoquinas con funciones proinflamatorias esenciales para la defensa del organismo. Su descubrimiento y caracterización han permitido comprender de mejor manera la complejidad de la inmunidad de barrera y su implicación en enfermedades inflamatorias y autoinmunes.
- La IL-17 es un mediador clave en la respuesta inmunológica del organismo, principalmente en mucosas, donde promueve la producción de quimiocinas y péptidos antimicrobianos que refuerzan la defensa frente a patógenos bacterianos, fúngicos, virales y parasitarios.
- La IL-17 desempeña un papel protector clave en la defensa frente a bacterias extracelulares, principalmente mediante el reclutamiento de neutrófilos y la inducción de péptidos antimicrobianos. Sin embargo, su desregulación puede agravar los procesos inflamatorios y contribuir a la patogénesis bacteriana.
- En las infecciones fúngicas, la IL-17 es esencial para la inmunidad de mucosas, especialmente contra *Candida albicans*. A pesar de que favorece la activación de mecanismos antimicrobianos locales, una respuesta excesiva puede derivar en inflamación y daño tisular.
- Durante las infecciones virales, la IL-17 puede cumplir funciones duales, participando en la respuesta protectora inicial, pero pudiendo contribuir con la exacerbación de la inflamación. Su papel depende del tipo de virus y del equilibrio entre la respuesta antiviral y los mecanismos de regulación inmunitaria.
- La IL-17 participa en la respuesta inmune frente a parásitos intracelulares y helmintos, modulando el reclutamiento celular y la inflamación local. No obstante, una producción descontrolada puede potenciar la inmunopatología y comprometer la homeostasis tisular.

- El eje IL-23/IL-17 se ha convertido en un importante blanco terapéutico para enfermedades inflamatorias crónicas. Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la IL-17 o sus receptores han demostrado alta eficacia clínica, aunque su uso requiere vigilancia por el riesgo de infecciones oportunistas.
- Se recomienda para futuras líneas de investigación estudiar el papel de la IL-17 como inmunoterapia en infecciones por patógenos con resistencia a terapias convencionales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease. *Immunity*. 2019;50(4):892–906.
2. Conti HR, Gaffen SL. IL-17–Mediated Immunity to the Opportunistic Fungal Pathogen *Candida albicans*. *The Journal of Immunology*. 2015 Aug 1;195(3):780–8.
3. Gaffen SL, Jain R, Garg A V., Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(9):585–600.
4. Amatya N, Garg A V., Gaffen SL. IL-17 Signaling: The Yin and the Yang. *Trends Immunol*. 2017 May;38(5):310–22.
5. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Advanced Science*. 2021 Aug 1;8(15):2004433.
6. Lokau J, Garbers C. Biological functions and therapeutic opportunities of soluble cytokine receptors. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;55(March):94–108.
7. Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory Cytokines in Vascular Dysfunction and Vascular Disease. *Biochem Pharmacol*. 2009 Sep 15;78(6):539.
8. Bohmer M, Xue Y, Jankovic K, Dong Y. Advances in engineering and delivery strategies for cytokine immunotherapy. *Expert Opin Drug Deliv*. 2023;20(5):579–95.
9. Zinsser H, Takeo Tamiya A~. An experimental analysis of bacterial allergy. *J Exp Med*. 1926 Jul 15;44(6):753–76.
10. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proceedings of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences*. 1957;147(927):258–67.
11. Bloom BR, Bennett B. Mechanism of a reaction in vitro associated with delayed-type hypersensitivity. *Science* (1979). 1966 Jul 1;153(3731):80–2.

12. Dumonde DC, Wolstencroft RA, Panayi GS, Matthew M, Morley J, Howson WT. “Lymphokines”: Non-antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation. *Nature*. 1969;224(5214):38–42.
13. Cohen S, Bigazzi PE, Yoshida T. Similarities of T cell function in cell-mediated immunity and antibody production. *Cell Immunol*. 1974 Apr 1;12(1):150–9.
14. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975;72(9):3666–70.
15. Chaves Martins Y, Lima Ribeiro-Gomes F, Tadeu Daniel-Ribeiro C. A short history of innate immunity. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2023;118:1–11.
16. Hernández AS. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin*. 2009 Apr 1;5(SUPPL. 1):1–5.
17. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. 9th ed. Elsevier. Philadelphia: Elsevier; 2021.
18. Scheerlinck JPY. Functional and structural comparison of cytokines in different species. *Vet Immunol Immunopathol*. 1999 Dec 15;72(1–2):39–44.
19. Liu T, Wang S, Wornow M, Altman RB. Construction of disease-specific cytokine profiles by associating disease genes with immune responses. *PLoS Comput Bio*. 2022;18(4).
20. Kveler K, Starosvetsky E, Ziv-Kenet A, Kalugny Y, Gorelik Y, Shalev-Malul G, et al. Immune-centric network of cytokines and cells in disease context identified by computational mining of PubMed HHS Public Access Author manuscript. *Nat Biotechnol*. 2018;36(7):651–9.
21. Konieczny MJ, Omarov M, Zhang L, Malik R, Richardson TG, Baumeister SE, et al. The genomic architecture of circulating cytokine levels points to drug targets for immune-related diseases. *Communications Biology* 2025 8:1. 2025 Jan 10;8(1):34–.

22. Takeuchi T. Cytokines and cytokine receptors as targets of immune-mediated inflammatory diseases—RA as a role model. *Inflamm Regen*. 2022 Dec 1;42(1):35.
23. Kungwankiattichai S, Maziarz RT. The history of cytokines and growth factors development. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2025 Mar;38(1).
24. Rouvier E, Luciani MF, Pierre Colstein MG, Matt H, Denizot F. CTLA-8, Cloned from an Activated T Cell, Bearing AU-Rich Messenger RNA Instability Sequences, and Homologous to a herpesvirus saimiri gene. *The Journal of Immunology*. 1993;
25. Duboise M, Guo J, Czajak S, Lee H, Veazey R, Desrosiers RC, et al. A Role for Herpesvirus Saimiri orf14 in Transformation and Persistent Infection. *J Virol*. 1998 Aug;72(8):6770–6.
26. Claire Bramley J, Davies A, Lachmann PJ. Herpesvirus saimiri CD59--baculovirus expression and characterisation of complement inhibitory activity. *Biochem Soc Trans*. 1997;25(2).
27. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *The Journal of Immunology*. 1995 Dec 15;155(12):5483–6.
28. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, et al. Herpesvirus Saimiri Encodes a New Cytokine, IL-17, Which Binds to a Novel Cytokine Receptor. *Immunity*. 1995;3.
29. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol*. 2005 Nov;6(11):1123–32.
30. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: The sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(7):479–89.
31. Hymowitz SG, Filvaroff EH, Yin JP, Lee J, Cai L, Risser P, et al. IL-17s adopt a cystine knot fold: structure and activity of a novel cytokine, IL-17F, and implications for receptor binding. *EMBO J*. 2001 Oct 1;20(19):5332.

32. Liu S, Song X, Chrnyk BA, Shanker S, Hoth LR, Marr ES, et al. Crystal structures of interleukin 17A and its complex with IL-17 receptor A. *Nat Commun.* 2013;4.
33. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 Family Cytokines: Signaling Mechanisms, Biological Activities, and Therapeutic Implications. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Apr 1;10(4):a028522.
34. Reynolds JM, Lee YH, Shi Y, Wang X, Angkasekwinai P, Nallaparaju KC, et al. Interleukin-17B antagonizes interleukin-25-mediated mucosal inflammation. *Immunity.* 2015 Apr 21;42(4):692.
35. Huangfu L, Li R, Huang Y, Wang S. The IL-17 family in diseases: from bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 Dec 1;8(1):1–22.
36. Gurczynski SJ, Moore BB. IL-17 in the lung: The good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018 Jan 1;314(1):L6–16.
37. Luo Y, Li C, Zhou Z, Gong Z, Zhu C, Lei A. Biological functions of IL-17-producing cells in mycoplasma respiratory infection. *Immunology.* 2021 Oct 1;164(2):223–30.
38. Saran A, Nishizaki D, Lippman SM, Kato S, Kurzrock R. Interleukin-17: A pleiotropic cytokine implicated in inflammatory, infectious, and malignant disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2025 Jun 1;83:35–44.
39. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nature Reviews Immunology* 2022 23:1. 2022 Jul 5;23(1):38–54.
40. Zhang Y, Wang H, Ren J, Tang X, Jing Y, Xing D, et al. IL-17A Synergizes with IFN- $\gamma$  to Upregulate iNOS and NO Production and Inhibit Chlamydial Growth. *PLoS One.* 2012 Jun 20;7(6):e39214.
41. Song X, Zhu S, Shi P, Liu Y, Shi Y, Levin SD, et al. IL-17RE is the functional receptor for IL-17C and mediates mucosal immunity to infection with intestinal pathogens. *Nat Immunol.* 2011 Dec;12(12):1151–8.
42. Moos S, Regen T, Wanke F, Tian Y, Arendholz LT, Hauptmann J, et al. IL-17 Signaling in Keratinocytes Orchestrates the Defense against *Staphylococcus aureus*

- Skin Infection. *Journal of Investigative Dermatology*. 2023 Jul 1;143(7):1257-1267.e10.
43. Marchitto MC, Dillen CA, Liu H, Miller RJ, Archer NK, Ortines R V., et al. Clonal V $\gamma$ 6+V $\delta$ 4+ T cells promote IL-17-mediated immunity against *Staphylococcus aureus* skin infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 May 28;166(22):10917–26.
  44. Liu Q, Mazhar M, Miller LS. Immune and Inflammatory Responses to *Staphylococcus aureus* Skin Infections. *Curr Dermatol Rep*. 2018 Dec 1;7(4):338.
  45. Milner JD, Brechley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, et al. Impaired TH17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*. 2008 Apr 10;452(7188):773–6.
  46. Narita K, Hu DL, Mori F, Wakabayashi K, Iwakura Y, Nakane A. Role of interleukin-17A in cell-mediated protection against *Staphylococcus aureus* infection in mice immunized with the fibrinogen-binding domain of clumping factor A. *Infect Immun*. 2010 Oct;78(10):4234–42.
  47. Cao Y, Guimaraes AO, Peck MC, Mayba O, Ruffin F, Hong K, et al. Risk stratification biomarkers for *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Transl Immunology*. 2020 Jan 1;9(2):e1110.
  48. Murakami T, Hatano S, Yamada H, Iwakura Y, Yoshikai Y. Two Types of Interleukin 17A-Producing  $\gamma\delta$  T Cells in Protection Against Pulmonary Infection With *Klebsiella pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2016 Dec 1;214(11):1752–61.
  49. Willyard C. The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats. *Nature*. 2017 Feb 28;543(7643):15.
  50. Ye P, Garvey PB, Zhang P, Nelson S, Bagby G, Summer WR, et al. Interleukin-17 and lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25(3):335–40.
  51. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, et al. Requirement of Interleukin 17 Receptor Signaling for Lung Cxc Chemokine and

- Granulocyte Colony-Stimulating Factor Expression, Neutrophil Recruitment, and Host Defense. *Journal of Experimental Medicine*. 2001 Aug 20;194(4):519–28.
52. Lei L, Zhang X, Yang R, Jing H, Yuan Y, Chen Z, et al. Host Immune Response to Clinical Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* Pulmonary Infections via Transcriptome Analysis. *J Immunol Res*. 2022 Jan 1;2022(1):5336931.
  53. Fan H, Lu B, Yang D, Zhang D, Shi T, Lu G. Distribution and expression of IL-17 and related cytokines in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Jpn J Infect Dis*. 2019;72(6):387–93.
  54. Wu Q, Martin RJ, Rino JG, Breed R, Torres RM, Chu HW. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes Infect*. 2007 Jan 1;9(1):78–86.
  55. Kurai D, Nakagaki K, Wada H, Saraya T, Kamiya S, Fujioka Y, et al. *Mycoplasma pneumoniae* extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: Implication for mycoplasmal pneumonia. *Inflammation*. 2013 Apr;36(2):285–93.
  56. Wang X, Chen X, Tang H, Zhu J, Zhou S, Xu Z, et al. Increased Frequency of Th17 Cells in Children With *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia. *J Clin Lab Anal*. 2016 Nov 1;30(6):1214.
  57. Xu W, Yang H, Liu H, Tang X, Xu H, Li H, et al. Bronchoalveolar lavage T cell cytokine profiles and their association with lung function in children with *Mycoplasma pneumoniae* -associated bronchiolitis obliterans. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Aug 1;55(8):2033–40.
  58. Arra A, Lingel H, Pierau M, Brunner-Weinzierl MC. PD-1 limits differentiation and plasticity of Tc17 cells. *Front Immunol*. 2023 Apr 28;14:1104730.
  59. Ogongo P, Tezera LB, Ardain A, Nhamoyebonde S, Ramsuran D, Singh A, et al. Tissue-resident-like CD4<sup>+</sup> T cells secreting IL-17 control *Mycobacterium tuberculosis* in the human lung. *J Clin Invest*. 2021 May 17;131(10).

60. Aguilo N, Alvarez-Arguedas S, Uranga S, Marinova D, Monzón M, Badiola J, et al. Pulmonary but Not Subcutaneous Delivery of BCG Vaccine Confers Protection to Tuberculosis-Susceptible Mice by an Interleukin 17–Dependent Mechanism. *J Infect Dis.* 2016 Mar 1;213(5):831–9.
61. Shanmugasundaram U, Bucsan AN, Ganatra SR, Ibegbu C, Quezada M, Blair R V., et al. Pulmonary Mycobacterium tuberculosis control associates with CXCR3- and CCR6-expressing antigen-specific Th1 and Th17 cell recruitment. *JCI Insight.* 2020 Jun 23;5(14).
62. Pollara G, Turner CT, Rosenheim J, Chandran A, Bell LCK, Khan A, et al. Exaggerated IL-17A activity in human in vivo recall responses discriminates active tuberculosis from latent infection and cured disease. *Sci Transl Med.* 2021 May 5;13(592):eabg7673.
63. Puerta-Arias JD, Mejía SP, González A. The Role of the Interleukin-17 Axis and Neutrophils in the Pathogenesis of Endemic and Systemic Mycoses. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Dec 14;10:595301.
64. Sawada Y, Setoyama A, Sakuragi Y, Saito-Sasaki N, Yoshioka H, Nakamura M. The Role of IL-17-Producing Cells in Cutaneous Fungal Infections. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 5794. 2021 May 28;22(11):5794.
65. Conti HR, Shen F, Nayyar N, Stocum E, Sun JN, Lindemann MJ, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med.* 2009 Feb 16;206(2):299.
66. Okada S, Puel A, Casanova JL, Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity. *Clin Transl Immunology.* 2016 Dec;5(12):e114.
67. Alves de Medeiros AK, Lodewick E, Bogaert DJA, Haerynck F, Van daele S, Lambrecht B, et al. Chronic and Invasive Fungal Infections in a Family with CARD9 Deficiency. *J Clin Immunol.* 2016 Apr 1;36(3):204–9.

68. Guo X, Mao X, Tian D, Liao Y, Su B, Ye C, et al. Cryptococcus neoformans Infection Induces IL-17 Production by Promoting STAT3 Phosphorylation in CD4<sup>+</sup> T Cells. *Front Immunol.* 2022 May 27;13.
69. Sato K, Yamamoto H, Nomura T, Kasamatsu J, Miyasaka T, Tanno D, et al. Production of IL-17A at Innate Immune Phase Leads to Decreased Th1 Immune Response and Attenuated Host Defense against Infection with Cryptococcus deneoformans. *The Journal of Immunology.* 2020 Aug 1;205(3):686–98.
70. Xing S, Zhang Z, Liu C, Zhang W, Zhang Z, Tang X, et al. Characteristics of Endemic Mycoses Talaromyces marneffeii Infection Associated with Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2025 Dec 1;45(1):1–13.
71. Puerta-Arias JD, Pino-Tamayo PA, Arango JC, González Á. Depletion of neutrophils promotes the resolution of pulmonary inflammation and fibrosis in mice infected with paracoccidioides brasiliensis. *PLoS One.* 2016 Sep 1;11(9).
72. Burstein VL, Guasconi L, Beccacece I, Theumer MG, Mena C, Prinz I, et al. IL-17–Mediated Immunity Controls Skin Infection and T Helper 1 Response during Experimental Microsporum canis Dermatophytosis. *Journal of Investigative Dermatology.* 2018 Aug 1;138(8):1744–53.
73. Ma WT, Yao XT, Peng Q, Chen DK. The protective and pathogenic roles of IL-17 in viral infections: friend or foe? *Open Biol.* 2019 Jul 1;9(7).
74. Bagri P, Anipindi VC, Nguyen P V., Vitali D, Stämpfli MR, Kaushic C. Novel Role for Interleukin-17 in Enhancing Type 1 Helper T Cell Immunity in the Female Genital Tract following Mucosal Herpes Simplex Virus 2 Vaccination. *J Virol.* 2017 Dec;91(23).
75. Anipindi VC, Bagri P, Roth K, Dizzell SE, Nguyen P V., Shaler CR, et al. Estradiol Enhances CD4<sup>+</sup> T-Cell Anti-Viral Immunity by Priming Vaginal DCs to Induce Th17 Responses via an IL-1-Dependent Pathway. *PLoS Pathog.* 2016 May 1;12(5):e1005589.

76. Bagri P, Anipindi VC, Kaushic C. The Role of IL-17 During Infections in the Female Reproductive Tract. *Front Immunol.* 2022 Apr 14;13:861444.
77. Acharya D, Wang P, Paul AM, Dai J, Gate D, Lowery JE, et al. Interleukin-17A Promotes CD8<sup>+</sup> T Cell Cytotoxicity To Facilitate West Nile Virus Clearance. *J Virol.* 2016 Oct 19;91(1).
78. Wang X, Ma K, Chen M, Ko KH, Zheng BJ, Lu L. IL-17A Promotes Pulmonary B-1a Cell Differentiation via Induction of Blimp-1 Expression during Influenza Virus Infection. *PLoS Pathog.* 2016;12(1):e1005367.
79. Huang H, Saravia J, You D, Shaw AJ, Cormier SA. Impaired gamma delta T cell-derived IL-17A and inflammasome activation during early respiratory syncytial virus infection in infants. *Immunol Cell Biol.* 2015 Feb 1;93(2):126–35.
80. Guo XZJ, Dash P, Crawford JC, Allen EK, Zamora AE, Boyd DF, et al. Lung  $\gamma\delta$  T Cells Mediate Protective Responses during Neonatal Influenza Infection that Are Associated with Type 2 Immunity. *Immunity.* 2018 Sep 18;49(3):531-544.e6.
81. Hou W, Jin YH, Kang HS, Kim BS. Interleukin-6 (IL-6) and IL-17 synergistically promote viral persistence by inhibiting cellular apoptosis and cytotoxic T cell function. *J Virol.* 2014 Aug;88(15):8479–89.
82. Yuan J, Yu M, Lin QW, Cao AL, Yu X, Dong JH, et al. Th17 Cells Contribute to Viral Replication in Coxsackievirus B3-Induced Acute Viral Myocarditis. *The Journal of Immunology.* 2010 Oct 1;185(7):4004–10.
83. Stoppelenburg AJ, Salimi V, Hennis M, Plantinga M, Huis in 't Veld R, Walk J, et al. Local IL-17A potentiates early neutrophil recruitment to the respiratory tract during severe RSV infection. *PLoS One.* 2013 Oct 23;8(10):e78461–e78461.
84. Rajput C, Han M, Bentley JK, Lei J, Ishikawa T, Wu Q, et al. Enterovirus D68 infection induces IL-17–dependent neutrophilic airway inflammation and hyperresponsiveness. *JCI Insight.* 2018 Aug 23;3(16):e121882.
85. Wu J, Tang L, Ma Y, Li Y, Zhang D, Li Q, et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *mBio.* 2021 Oct 1;12(5).

86. Leija-Martínez JJ, Huang F, Del-Río-Navarro BE, Sánchez-Muñoz F, Muñoz-Hernández O, Giacomani-Martínez A, et al. IL-17A and TNF- $\alpha$  as potential biomarkers for acute respiratory distress syndrome and mortality in patients with obesity and COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020 Nov 1;144:109935.
87. Sousa GR, Gomes JAS, Damasio MPS, Nunes MCP, Costa HS, Medeiros NI, et al. The role of interleukin 17-mediated immune response in Chagas disease: High level is correlated with better left ventricular function. *PLoS One*. 2017 Mar 1;12(3):e0172833.
88. Amezcua Vesely MC, Rodríguez C, Gruppi A, Acosta Rodríguez EV. Interleukin-17 mediated immunity during infections with *Trypanosoma cruzi* and other protozoans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020 May 1;1866(5):165706.
89. Strauss M, Palma-Vega M, Casares-Marfil D, Bosch-Nicolau P, Lo Presti MS, Molina I, et al. Genetic polymorphisms of IL17A associated with Chagas disease: results from a meta-analysis in Latin American populations. *Sci Rep*. 2020 Dec 1;10(1):1–8.
90. Moroda M, Takamoto M, Iwakura Y, Nakayama J, Aosai F. Interleukin-17A-Deficient Mice Are Highly Susceptible to *Toxoplasma gondii* Infection Due to Excessively Induced *T. gondii* HSP70 and Interferon Gamma Production. *Infect Immun*. 2017;85(12).
91. Saidi N, Blaizot R, Pré vot G, Aoun K, Demar M, André Cazenave P, et al. Clinical and immunological spectra of human cutaneous leishmaniasis in North Africa and French Guiana. *Front Immunol*. 2023;(14).
92. Kang Z, Swaidani S, Yin W, Wang C, Barlow JL, Gulen MF, et al. Epithelial Cell-Specific Act1 Adaptor Mediates Interleukin-25-Dependent Helminth Expulsion through Expansion of Lin-c-Kit<sup>+</sup> Innate Cell Population. *Immunity*. 2012 May 25;36(5):821–33.
93. Ajendra J, Chenery AL, Parkinson JE, Chan BHK, Pearson S, Colombo SAP, et al. IL-17A both initiates, via IFN $\gamma$  suppression, and limits the pulmonary type-2 immune response to nematode infection. *Mucosal Immunol*. 2020 Nov 1;13(6):958–68.

94. Rutitzky LI, Stadecker MJ. Exacerbated egg-induced immunopathology in murine *Schistosoma mansoni* infection is primarily mediated by IL-17 and restrained by IFN- $\gamma$ . *Eur J Immunol*. 2011 Sep 1;41(9):2677–87.
95. Zheng B, Zhang J, Chen H, Nie H, Miller H, Gong Q, et al. T Lymphocyte-Mediated Liver Immunopathology of Schistosomiasis. *Front Immunol*. 2020 Feb 18;11:500614.
96. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. *Immunity*. 2015;43(6):1040–51.
97. Oliveira A, Augustin S, Benlloch S, Ampuero J, Suárez-Pérez JA, Armesto S, et al. The Essential Role of IL-17 as the Pathogenetic Link between Psoriasis and Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Life* 2023, Vol 13, Page 419. 2023 Feb 2;13(2):419.
98. Kumar R, Theiss AL, Venuprasad K. ROR $\gamma$ t protein modifications and IL-17-mediated inflammation. *Trends Immunol*. 2021 Nov 1;42(11):1037–50.
99. Sun N, Yuan C, Ma X, Wang Y, Gu X, Fu W. Molecular Mechanism of Action of ROR $\gamma$ t Agonists and Inverse Agonists: Insights from Molecular Dynamics Simulation. *Molecules* 2018, Vol 23, Page 3181. 2018 Dec 3;23(12):3181.
100. Liu T, Li S, Ying S, Tang S, Ding Y, Li Y, et al. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front Immunol*. 2020 Nov 17;11:594735.
101. Puig L, Dossenbach M, Berggren L, Ljungberg A, Zachariae C. Absolute and relative psoriasis area and severity indices (PASI) for comparison of the efficacy of ixekizumab to etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: An integrated analysis of UNCOVER-2 and UNCOVER-3 outcomes. *Acta Derm Venereol*. 2019 Oct 1;99(11):971–7.
102. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol*. 2021 Mar 30;12:622934.
103. Stein Gold L, Eyerich K, Merola JF, Torres J, Coates LC, Allegretti JR. Oral Peptide Therapeutics as an Emerging Treatment Modality in Immune-Mediated Inflammatory

- Diseases: A Narrative Review. *Advances in Therapy* 2025 42:7. 2025 May 29;42(7):3158–72.
104. Kumar P, Monin L, Castillo P, Elsegeiny W, Horne W, Eddens T, et al. Intestinal Interleukin-17 Receptor Signaling Mediates Reciprocal Control of the Gut Microbiota and Autoimmune Inflammation. *Immunity*. 2016 Mar 15;44(3):659–71.
  105. Lai S, Wu X, Liu Y, Liu B, Wu H, Ma K. Interaction between Th17 and central nervous system in multiple sclerosis. *Brain Behav Immun Health*. 2025 Feb 1;43:100928.
  106. Koga T, Ichinose K, Kawakami A, Tsokos GC. The role of IL-17 in systemic lupus erythematosus and its potential as a therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Jun 3;15(6):629–37.
  107. Zhao MH, Cons Molina F, Aroca G, Tektonidou MG, Mathur A, Tangadpalli R, et al. Secukinumab in active lupus nephritis: results from a phase III randomized, placebo-controlled study (SELUNE) and an open-label extension study. *Rheumatology*. 2025 Oct 15;00:1–6.
  108. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23–IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Dec 1;15(12):747–57.
  109. Schwarz CW, Näslund-Koch C, Zachariae C, Seidelin JB, Nielsen SD, Ostrowski SR, et al. Adverse Events and Immune Response in Psoriasis Patients Receiving Interleukin-17 Inhibitors. *Acta Derm Venereol*. 2025 Aug 18;105:adv43685–adv43685.
  110. Bilal H, Khan MN, Khan S, Fang W, Chang W, Yin B, et al. Risk of candidiasis associated with interleukin-17 inhibitors: Implications and management. *Mycology*. 2024 Jan 2;15(1):30–44.
  111. Li X, Andersen KM, Chang HY, Curtis JR, Alexander GC. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Oct 31;79(2):285–91.