

Papel de la interleuquina-17 en procesos inflamatorios y patologías pulmonares

Paula X. Losada*
José S. Cortés**
Carlos F. Narváez***
Giovani Lastra****

*Médico. Joven investigador e innovador, Grupo Parasitología y Medicina Tropical, Facultad de salud, Universidad Surcolombiana. Neiva. Huila. Colombia.

**Médico residente especialización en Medicina Interna, Universidad Surcolombiana. Neiva. Huila. Colombia.

***Médico. Doctor en Inmunología. Programa de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana. Neiva. Huila. Colombia.

****Médico Internista y Neumólogo. Departamento de Neumología, Hospital Universitario de Neiva. Neiva. Huila. Colombia.

Correspondencia: MD Paula Ximena Losada Vanegas. Dirección: Calle 9, carrera 14, Laboratorio de Infección & Inmunidad, Programa de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Surcolombiana. Neiva. Colombia. Correo electrónico: paulalosada1208@hotmail.com. Teléfono: (+57) 3174213635.

Resumen

Introducción: Cuatro de las diez principales causas de muerte en el mundo corresponden a patologías pulmonares donde las infecciones respiratorias se ubican en tercer lugar y a su vez son uno de los principales motivos de consulta médica. Por otro lado, la interleuquina IL-17 parece tener un papel importante en la inmunopatogénesis de un gran número de enfermedades, pues se ha descrito que niveles elevados en sangre periférica u otros fluidos corporales se relacionan con metástasis e infecciones. Diferente a patologías cutáneas e intestinales, donde el papel de la IL-17 se conoce con mayor detalle, en procesos pulmonares su rol es aún controversial. **Objetivo:** Describir conocimientos actuales sobre la función de la IL-17 en procesos inflamatorios y patologías locales pulmonares. **Metodología de búsqueda:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos originales y revisiones de tema en los motores de búsqueda MEDLINE y Science Direct, de los cuales 50 cumplieron con los criterios de inclusión. **Conclusiones:** Se encontró que la respuesta de IL-17 parece estar relacionada con buen pronóstico en el caso de algunas neumonías bacterianas. Igualmente, el bloqueo de la vía de señalización de la IL-17 en neoplasias pulmonares podría ser beneficioso y se considera como un potencial blanco terapéutico en estas condiciones, por lo que los estudios en este tema continúan siendo fundamentales para conocer mejor el verdadero rol de esta proteína en diversas condiciones patológicas del pulmón. **MÉD.UIS.2021;34(1): 55-62.**

Palabras clave: Interleucina-17. Tuberculosis. Carcinoma broncogénico. Neumonía.

Role of interleukin-17 in inflammatory processes and pulmonary pathologies

Abstract

Introduction: Four out of ten major causes of death in the world are due to pulmonary pathologies where respiratory infections are in third place and in turn, are one of the main reasons for medical consultation. Interleukin (IL)-17 seems to have an important role in the immunopathogenesis of many diseases. Elevated levels of IL-17 in peripheral blood or other body fluids have been reported to be associated with metastases and infections. Likewise, the role that IL-17 has in the skin and intestinal pathology is clearly known, however; its role within pulmonary pathologies is controversial yet. **Objective:** To describe the current knowledge on the role of IL-17 in inflammatory processes and pulmonary pathologies. **Search Methodology:** A bibliographic search of original and review papers was carried out in the MEDLINE and Science Direct database, in which 50 articles matched the inclusion criteria. **Conclusions:** The response involving IL-17 in the lung seems to be related to a good prognosis in the case of some bacterial pneumonia. Blocking the IL-17 signaling pathway in lung cancer could be beneficial and is considered as a potential therapeutic target under these conditions, so studies on this subject must be continued to better understand the true role of this protein in every pathologic lung condition. **MÉD.UIS.2021;34(1): 55-62.**

Keywords: Interleukin-17. Tuberculosis. Carcinoma, Bronchogenic. Pneumonia.

¿Cómo citar este artículo?: Losada PX, Cortés JS, Narváez CF, Lastra G. Papel de la interleuquina-17 en procesos inflamatorios y patologías pulmonares. MÉD.UIS.2021;34(1):55-62. doi: 10.18273/revmed.v34n1-2021006

Introducción

Las patologías pulmonares son una de las principales causas de mortalidad en el mundo, pues, según el reporte realizado por la OMS, desde 2016 las infecciones de vías respiratorias inferiores continúan siendo la enfermedad transmisible más letal, seguidas de enfermedades no transmisibles como la Enfermedad Pulmonar (EPOC) y el cáncer de pulmón¹. Varios factores pueden influir en la gravedad y pronóstico de estas enfermedades, lo que involucra causas ambientales, genéticas, alimenticias, sociales, entre otras. Desde el punto de vista inmunopatológico, el tipo de respuesta inmune generada en el pulmón para combatir la afección local parece ser determinante en la evolución de los pacientes².

El sistema inmune proporciona mecanismos de defensa ante patógenos. Existen dos tipos de respuesta, una humoral, mediada por anticuerpos, y otra mediada por células especializadas que mediante estímulos adecuados secretan citoquinas. Normalmente la respuesta inmune conduce a la eliminación de microorganismos, pero también puede inducir muerte celular y daño de componentes propios, lo que ha sido asociado tradicionalmente con desarrollo de autoinmunidad. Una regulación inmune estricta es crucial para mantener la homeostasis. La interleuquina-17 (IL-17) es una citoquina importante para la inmunidad protectora contra patógenos extracelulares^{3,4}, y para la eliminación de patógenos intracelulares^{5,6}. A su vez, juega un papel crítico en la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y neoplásicas⁷.

La IL-17 fue descrita inicialmente en 1993 luego de que se lograra identificar su gen desde una hibridoma de células T murinas. Se pensó originalmente que era una molécula con actividad citotóxica y fue llamada CTLA-8. Actualmente se conoce con el nombre de IL-17 y se han identificado seis proteínas homólogas nombradas respectivamente IL-17A, B, C, D, E y F⁷. De todas ellas, las mejor caracterizadas son la IL-17A y la IL-17F, pues se conoce muy bien que inducen la expresión de genes proinflamatorios en sinergia con otras citoquinas como el TNF- α , IL-6, G-CSF e IL-1 β . Otro miembro de la familia, la IL-17E también es

conocida como IL-25, y debido a que presenta baja homología con las otras moléculas de la familia se cree que tiene funciones diferentes a las de IL-17A⁸.

La principal fuente de secreción de la IL-17 son las células Th17 que se diferencian a partir de células T CD4⁺ vírgenes en presencia de factores como el TGF- β , IL-6, IL-1 β y mantienen un linaje estable mediante la acción de la IL-21 e IL-23. Las células Th17 se caracterizan por su capacidad para secretar IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 y CCL20⁹. Las células T CD8⁺ también producen IL-17 en discreta cantidad; éstas han recibido el nombre de Tc17 (Células T CD8+IL-17+). Células mieloides, linfoides, linfocitos T $\gamma\delta$ y células Natural Killer (NK) son también secretoras de dicha citoquina¹⁰.

Varios estudios han descrito que las células T $\gamma\delta$ y la IL-17 son importantes en la defensa temprana contra la infección bacteriana por *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium*¹¹. La IL-17A también contribuye a la producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias tras la exposición a *K. pneumoniae* ya que un defecto en IL-17A o IL-17RA (el receptor) resulta en una mayor diseminación bacteriana, que se correlaciona con una reducción de los mediadores inflamatorios y el reclutamiento de neutrófilos¹¹. Así, esta familia de citoquinas puede ser responsable no solo del control o severidad de algunas infecciones sino también de la generación de procesos de autoinmunidad y progresión de neoplasias. Su rol en el cáncer de pulmón ha sido asociado con la aparición de metástasis a cerebro donde la concentración de la citoquina es mucho mayor que cuando es comparada con un grupo control¹².

El presente artículo tiene como objetivo describir los recientes aportes sobre la función de la IL-17 en la inmunopatogénesis de enfermedades pulmonares como tuberculosis y cáncer de pulmón, ya que continúa siendo un campo de investigación activa y controversial, pues al parecer su rol depende de factores como el perfil inmune activado y la generación diferencial de los subtipos de esta proteína, lo que sería determinante en la inducción de una respuesta protectora o patogénica incrementando la gravedad de la afección pulmonar².

Metodología de búsqueda

Se realizó una búsqueda en MEDLINE y Science Direct de artículos originales y de revisión publicados entre enero 2004 y diciembre 2018, en idioma inglés o español. Se usaron los términos “tuberculosis” [MeSH] OR “pneumonia” [MeSH] OR “lung cancer” AND “interleukin 17” para la búsqueda. Se consideraron los siguientes criterios de selección: artículos de revisión y artículos originales de los últimos 14 años que basados en su título y abstract que permitieran describir la IL-17 y/o describieran modelos experimentales en patologías pulmonares que perfilaran la IL-17 como una pieza clave en su inmunopatogénesis ya que los reportes que contribuyen al mejor conocimiento de la citoquina han venido en aumento durante los años seleccionados para el presente estudio. Se excluyeron todos aquellos artículos duplicados o con idioma diferente al español o inglés y aquellos que, tras leer el texto, no se relacionaban directamente con el objetivo de nuestra revisión.

Fueron identificados un total de 27.408 títulos, de los cuales se preseleccionaron, según los criterios, 102. Se hizo una selección por resumen y de acuerdo con la pertinencia se incluyeron 50 artículos que fueron recuperados a texto completo para lectura y corroborar que respondieron al objetivo propuesto de la revisión. Posteriormente se llevó a cabo el análisis temático. (Ver figura 1)

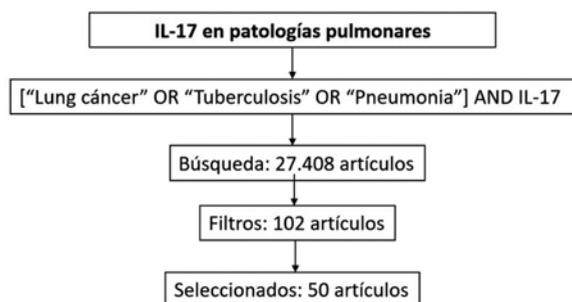


Figura 1. Diagrama de selección metodológica.

Fuente: autores

IL-17 y transducción de la señal

Varias citoquinas inflamatorias y quimiocinas inducidas por IL-17 son intrínsecamente inestables¹⁰. Debido a que IL-17 es un estimulante débil para NF-κB, induce modestamente la transcripción de genes inflamatorios, mientras que su capacidad para controlar la expresión génica inflamatoria

a través del control de factores como IκBζ es una característica fundamental de la inflamación mediada por esta citoquina¹⁰. La IL-17 logra regular el incremento de la expresión de estos genes ya sea mediante la inducción de la transcripción del gen de novo o estabilizando las transcripciones del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) diana¹³. De hecho, la estabilización del ARNm parece ser uno de los mecanismos por los que la IL-17 hace sinergia con otras citoquinas como el TNF-α que contribuyen a la inflamación¹⁰.

Aunque el IL-17R se expresa en múltiples tejidos, las células no hematopoyéticas son las que responden principalmente a IL-17¹³. Una faceta importante de IL-17 es su capacidad para cooperar con otros estímulos inflamatorios, potenciando sus actividades biológicas. La vía de señalización IL-17R comparte características con la familia de receptores IL-1R/Toll-Like Receptors (TLR). Sin embargo, hay diferencias notables, especialmente en la región proximal del receptor pues el evento más temprano en la señalización, luego de la unión al receptor, es la asociación inducida del IL-17R con Act1 (CIKS), que es una proteína adaptadora necesaria para la vía de señalización de IL-17 y no es utilizada por la Familia IL1R/TLR¹⁴.

Inflamación y autoinmunidad mediada por IL-17

Cuando las células T CD4+ se encuentran en un ambiente inflamatorio en el intestino, caracterizado por la presencia de altos niveles de IL-6, IL-1β e IL-23, se induce una polarización hacia el perfil Th17 lo que provoca incremento en la frecuencia de dichas células gracias a las condiciones propias de la mucosa. Posteriormente, estas células secretan altas cantidades de IL-17 promoviendo la inflamación en el tejido. Diversos estudios han demostrado que la fosforilación de las vías de señalización correspondientes a STAT3 y STAT5 son un factor esencial para la mediación de la diferenciación de células Th17^{15,16}. Esto se debe a que la fosforilación de STAT3, junto con niveles aumentados de IL-6 y TGF-β, conduce a la expresión de RORλt, una proteína que al activarse genera incremento en la expresión de proteínas proinflamatorias y perpetúa la respuesta Th17^{17,18}. Por otro lado, la fosforilación de STAT5 suprime la diferenciación de las células Th17^{19,20}, genera disminución de IL-17²¹ y polariza las células hacia un perfil T regulador (Treg) gracias a la expresión de Foxp3^{22,23}. Por lo tanto, la fosforilación

de STAT3 y STAT5 está asociada con el equilibrio entre las células Th17 y Treg. De esta forma, se cree que un desbalance entre los perfiles Th17 / Treg puede tener un impacto significativo en el desarrollo y severidad de enfermedades inflamatorias, como en el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Aún persiste controversia frente a la función que tiene cada una de estas citoquinas, ya que se conoce que la IL-17A induce la secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-6, TNF- α e IL-1 β , factor estimulante de colonias granulocito-macrófago, lo que favorece la acumulación local de neutrófilos y otras células inflamatorias²⁴. Mientras que la IL-17F ha sido descrita con actividades opuestas a la IL-17A, otros afirman que ambas actúan en sinergia²⁵. En un modelo murino, la inoculación de células T CD4+ purificadas en el peritoneo de ratones con SCID (inmunodeficiencia combinada severa), induce el desarrollo de síntomas de colitis en estos ratones. El tratamiento con anticuerpos anti-IL-17A o anti-IL-17F reduce significativamente la inflamación²⁶⁻²⁸.

Por otro lado, existen reportes que evalúan su papel en los pacientes con asma severo y se postula la IL-17A e IL-17F (IL-17A / F) como reguladoras importantes de la inflamación neutrofílica y la producción aberrante de IL-17A / F puede conducir a formas graves de la enfermedad²⁷. De hecho, estudios recientes demuestran que este grupo de pacientes no solo muestran una hiperreactividad grave de las vías respiratorias, sino también una neutrofilia intensa y una mayor producción de IL-17A / F²⁷.

El papel inflamatorio también es descrito en enfermedades como la psoriasis, que, aunque no es una patología de pulmón, se caracteriza porque la IL-17 es pieza fundamental para explicar este padecimiento, debido a sus efectos proinflamatorios y por la acción de células dendríticas y queratinocitos, que contribuye al incremento en la producción de péptidos antimicrobianos, citoquinas inflamatorias y quimiocinas que conduce a la amplificación de la respuesta inmune²⁸. Como evidencia de esto, se han reportado niveles elevados en muestras de piel y sangre de pacientes con psoriasis y recientes estudios han usado anticuerpos anti-IL17A, como medio para reducir el índice de severidad y extensión de las áreas de lesión en esta enfermedad cutánea^{28,29}.

Papel de la IL-17 en infecciones pulmonares

Esta citoquina hace parte de la respuesta inflamatoria que se produce rápidamente en los sitios de infección de la mucosa, y la evidencia hasta ahora indica que juega un papel crítico frente a muchos patógenos extracelulares e intracelulares que alcanzan el parénquima pulmonar³⁰. Ratones deficientes para IL-17A e IL-17RA muestran susceptibilidad a la infección pulmonar con bacterias gram negativas extracelulares como *K. pneumoniae* en comparación con los ratones control, pues no pueden reclutar neutrófilos en el pulmón, en parte debido a la disminución en la producción de quimiocinas de tipo CXC y por la reducción en la granulopoyesis, probablemente a través de la producción insuficiente de G-CSF⁶.

La detección de productos bacterianos por TLR4 y TLR9 es necesaria para una producción óptima de IFN- γ e IL-17, demostrando efectos cooperativos entre la superficie celular y los TLR intracelulares³¹. A su vez existen citoquinas relacionadas como IL-12 e IL-23 que contribuyen a la respuesta, al beneficiar los perfiles Th1 y Th17, respectivamente. Específicamente, el reconocimiento mediante el TLR4 induce IL-23, que desencadena la liberación de IL-17 tempranamente después de la infección³².

Aunque estos estudios sugieren que las respuestas de las citoquinas Th17 son en su mayoría en respuesta a patógenos extracelulares, las respuestas Th17 contribuyen a la patología tisular. En la infección por biofilm de *P. aeruginosa*, ratones con deficiencia de IL-23 redujeron la respuesta de IL-17 y menos patología tisular en la infección mucoide crónica fue observada³³.

La fuente celular de IL-17 en la infección pulmonar primaria aguda con *K. pneumoniae*, *M. tuberculosis*, *F. tularensis* o virus *Influenza* involucra principalmente las células T $\gamma\delta$ y células Natural Killer invariantes. En muchas infecciones, la respuesta de células T $\gamma\delta$ puede ser la predominante y la producción celular de IL-17 está críticamente regulada por IL-23 e IL-1 β ³³. Los mediadores lipídicos endógenos como la prostaglandina E2 que se liberan en condiciones inflamatorias promueven la inducción de IL-23 a través de los receptores de prostaglandina EP2 y

EP4 expresados en las células dendríticas para dirigir la respuesta hacia la diferenciación de las células al perfil Th17, lo que en ocasiones propicia el desarrollo de autoinmunidad³⁴.

En el caso de la infección por *M. tuberculosis* los linfocitos Th1 son trascendentales en la respuesta inmune contra este bacilo. Se ha demostrado que juegan un papel importante en la formación del granuloma y eliminación de la infección por *M. tuberculosis*. De hecho, se conoce que deficiencias en la vía de señalización IL-12-IFN- γ -STAT1 conlleva a la diseminación de infecciones por micobacterias³⁵. Sin embargo, la producción única de IFN- γ no es suficiente para la erradicación total de la micobacteria, lo que indicaría que otras citoquinas podrían ser necesarias para la eliminación de estos patógenos. Las células Th17 se han asociado con la infección por *M. tuberculosis*, pero el papel de las células productoras de IL-17 en humanos aún resulta controversial. Se ha propuesto que las células T CD4⁺ producen IL-17 e IL-22 como respuesta inmune adaptativa a la micobacteria². De hecho, el incremento temprano de IL-17 contribuye a la formación de granulomas y al control del crecimiento bacteriano actuando en sinergia con el IFN- γ . Sin embargo, los niveles excesivos de IL-17 exacerban la inflamación, aumenta el reclutamiento de neutrófilos y genera daño tisular. En un modelo murino repetidas vacunaciones con Bacilos de Calmette y Guérin (BCG) generó inflamación en el parénquima pulmonar debido a la afluencia mediada por neutrófilos que depende de la producción de IL-17³⁶. Estos modelos de enfermedad pueden servir como un ejemplo del papel de la IL-17 en la mediación de la patología, al tiempo que confieren protección contra infecciones bacterianas en la mucosa respiratoria.

En otro estudio en pacientes infectados *M. tuberculosis*, en quienes se evaluó la respuesta celular en sangre periférica y líquido pleural, se mostró que estaba mediada particularmente por linfocitos CD4⁺/IFN- γ ⁺/IL-17⁺. La proporción reportada de esta población celular fue de casi el 50% del total de células productoras de citoquinas, cifra que a su vez correlacionó directamente con la severidad de la enfermedad establecida por lesiones pulmonares y la duración más larga de evolución de la enfermedad³⁵. El papel de la IL-17 en la TB es aún motivo de controversia ya que localmente no ha sido fácil su estudio *in vivo*. Sin embargo, las hipótesis actuales soportan la teoría de que, en la

fase temprana de la infección, esta citoquina ayuda a combatir efectivamente a la bacteria en conjunto con IFN- γ , pero un desbalance entre los perfiles Th1/Th17 conllevaría a la severidad del cuadro mediante el incremento de producción de IL-17 por una excesiva respuesta neutrofílica que conllevaría al daño tisular y diseminación bacteriana³⁷.

Papel de IL-17 en neoplasias de pulmón

El cáncer de pulmón es histológicamente clasificado en cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico, que corresponde al 10% aproximadamente, y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, equivalente a más del 80% de los casos y que corresponde al de peor pronóstico, ya que es detectado en estadios iniciales solo en el 15% de los casos³⁸. Este último se divide en adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas y carcinoma de células grandes. El adenocarcinoma es el tipo más frecuente en los humanos, y se clasifica, según el último consenso del 2015 por la Asociación Internacional para el estudio del cáncer de pulmón, la sociedad americana de tórax y la sociedad respiratoria europea, en los siguientes subestadios: 1) Adenocarcinoma *in situ* con supervivencia a 5 años del 100% al igual que el 2) Adenocarcinoma mínimamente invasivo y 3) Adenocarcinoma invasivo que incluye lepidico, acinar, papilar, micropapilar, coloides, fetales y variantes entéricas³⁹.

Se cree que tanto factores genéticos como ambientales juegan un papel en la patogénesis de la enfermedad. El reconocimiento temprano del tumor y la intervención terapéutica temprana son importantes para evitar metástasis y prolongar así la esperanza de vida⁴⁰. En un intento por entender el comportamiento del sistema inmune y buscar objetivos potenciales para la inmunoterapia tumoral temprana, estudios tempranos han evidenciado un aumento en la expresión de genes asociados al perfil celular Th17, especialmente IL-17A⁴¹.

Hoy se conoce que varios genes también se encuentran implicados en la génesis de las neoplasias pulmonares. Estudios en humanos han identificado algunos polimorfismos en genes de la IL-17, particularmente el alelo IL-17F 7488G, que se asocia con la regulación positiva de la expresión de IL-17 con un incremento en la susceptibilidad al cáncer de pulmón^{42,43}. Otros alelos como IL-17 -152 G/A e IL-17F 7383 A/G han sido estudiados, pero aún existe controversia en cuanto a su asociación con

el desarrollo de neoplasias⁴³. Adicionalmente, el número de linfocitos Th17 y niveles de IL-17 en lavado broncoalveolar fueron más altos en ratones con tumores pulmonares inducidos por mutación local del gen K-ras que en ratones sin tumor⁴⁴.

La IL-17 parece ser crítica no solo para el desarrollo de neoplasias pulmonares sino también para determinar la aparición de metástasis⁴⁰. Ha sido mostrado que pacientes con cualquier tipo de cáncer de pulmón que presenten altos niveles de IL-17 en suero tienen un riesgo significativamente mayor de metástasis cerebral, y el número de células Th17 en líquido cefalorraquídeo (LCR) son sustancialmente mayores que en los pacientes control. El nivel de IL-17 en LCR es significativamente mayor en pacientes con cáncer pulmonar con metástasis cerebral que en aquellos sin metástasis, esto sugiere que IL-17 puede jugar un papel importante en la metástasis del cáncer de pulmón al sistema nervioso central¹². Consistentemente, la inoculación de anticuerpos neutralizantes para IL-17 en ratones control y en ratones con cáncer pulmonar inducido por la inoculación de células de carcinoma de Lewis, mostró una significativa disminución del patrón de invasividad^{40,45}.

La expresión del factor de transcripción T-bet está inversamente correlacionado con niveles de IL-17A, mientras que Foxp3, un factor de transcripción de las células T reguladoras, se encuentra directamente correlacionado con los niveles de IL-17A en el tejido tumoral de pulmón de pacientes con la neoplasia^{46,47}. Esto parece indicar que IL-17A y el sistema inmunitario antitumoral mediado por la vía de señalización T-bet suprime el crecimiento tumoral avanzado al aumentar el IFN- γ . La inoculación de anticuerpos de neutralización anti IL-17A local a los pulmones de ratones con neoplasia pulmonar mostró también una reducción del tamaño del tumor y un aumento en la supervivencia⁴⁷. Este efecto se acompañó del aumento en la producción local de IFN- γ . Ésta última citoquina ha sido reconocida por su función antitumoral al inhibir la proliferación y la angiogénesis del tejido tumoral y la inducción de muerte tumoral⁴⁷. También se conoce que mejora la presentación de antígeno a las células T CD8⁺, regulando positivamente la expresión del MHC-I⁴⁷. Los datos a partir de los estudios murinos, sugieren hasta ahora que las concentraciones de IL-17 proporcionan un pronóstico desfavorable en cáncer de pulmón, ya que esta estimula el crecimiento, la invasión y la metástasis a través de su actividad proangiogénica y proliferativa⁴⁸.

Aunque la IL-17 localmente secretada ha sido mostrada como pieza importante en diferentes patologías pulmonares, su evaluación no es fácil. Un estudio realizado en un grupo de pacientes con enfermedades como tuberculosis, neumonía y cáncer de pulmón han mostrado que la medición por ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima de las concentraciones presentes en líquido broncoalveolar (BAL, del inglés bronchoalveolar lavage) no es alta y en la mayoría de los casos indetectable⁴⁹. Esto indica que dichas concentraciones localmente son dependientes de factores como el tiempo y estadio de la enfermedad, la forma de recolección del BAL, el método de evaluación, entre otros.

Desde años atrás, se ha propuesto el efecto inhibitorio del IFN- γ sobre la IL-17¹¹. En experimentos realizados en ratones tratados con BCG, se comprobó que durante la primera semana posterior a la infección se incrementó el número de células T CD4⁺ productoras de IFN- γ e IL-17. Sin embargo, hacia el día 15 disminuyó el número de células secretoras de IL-17 en comparación con las células productoras de IFN- γ ¹¹. Se cree por lo tanto que durante la infección primaria por *M. tuberculosis*, gracias a la producción de IL-23 se favorece la acumulación de células Th17, pero no es necesaria para controlar la carga bacteriana tempranamente⁵⁰.

Conclusiones

En infecciones bacterianas del parénquima pulmonar, la respuesta de la IL-17 influye en la resolución del cuadro. Aún faltan por conocerse varios aspectos sobre la compleja respuesta del eje Th-17 y por lo tanto la acción de cada uno de los subtipos de IL-17 en los procesos patológicos inflamatorios; sin embargo, con base en los avances obtenidos particularmente en modelo murino, se han propuesto algunas opciones terapéuticas basadas en la modulación de ésta citoquina que podrían ser relevantes, especialmente en pacientes con cáncer de pulmón, debido a que la inhibición de la IL-17 bloquearía a su vez puntos críticos para el desarrollo y crecimiento tumoral. Así, la vía Th17 resulta ser un blanco terapéutico atractivo para los pacientes con adenocarcinoma pulmonar, en conjunto con fármacos ya disponibles como los anticuerpos anti-factor de crecimiento vascular endotelial. Aún se hacen necesarios mayores estudios clínicos y experimentales que den mayor soporte al papel de la IL-17 en la inmunopatogénesis de enfermedades pulmonares.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la Vicerrectoría de Investigación y Proyección Social - Universidad Surcolombiana, convocatoria de trabajos de grado 2017 (Código #2203).

Referencias bibliográficas

- Organización Mundial de la salud. No Title [Internet]. Estimaciones de salud global por causa, edad, sexo, por país y por región.
- Mcaleer JP, Kolls JK. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense. *Immunol Rev.* 2014;260(1):129-44
- Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, Ghilardi N, Lockhart C, Quinton LJ, et al. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J Exp Med.* 2005;202(6):761-9.
- Rudner XL, Happel KI, Young EA, Shellito JE. Interleukin-23 (IL-23)-IL-17 Cytokine Axis in Murine *Pneumocystis carinii* Infection. *Infect Immun.* 2007;75(6):3055-61.
- 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. *J Exp Med.* 2001;194(4):519-27.
- Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of Interleukin-17A for Systemic Anti-*Candida albicans* Host Defense in Mice. *J Infect Dis.* 2004;190(3):624-31.
- Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, Kakiuchi T. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3908061. PubMed PMID: 28316374; PMC PMID: PMC5337858.
- Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(5):613-9
- Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: Mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010 Mar;129(3):311-21
- Amatya N, Garg A V, Gaffen SL. IL-17 Signaling: The Yin and the Yang. *Trends Immunol.* 2017;38(5):310-322
- Vélez-Marín VM, París-Ángel SC, García-Moreno LF. Interleuquina-17: características, vías de diferenciación, señalización y funciones biológicas. *Iatreia.* 2007;20(2):186-95.
- He G, Zhang B, Zhang B, Qiao L, Tian Z, Zhai G, et al. Th17 cells and IL-17 are increased in patients with brain metastases from the primary lung cancer. *Chinese J Lung Cancer.* 2013;16(9):476-81.
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585-600.
- Seon HC, Park H, Dong C. Act1 adaptor protein is an immediate and essential signaling component of interleukin-17 receptor. *J Biol Chem.* 2006;281(47):35603-7.
- Fu ZW, Zhang ZY, Ge HY. Mesenteric injection of adipose-derived mesenchymal stem cells relieves experimentally-induced colitis in rats by regulating Th17/Treg cell balance. *Am J Transl Res.* 2018;10(1):54-66.
- Egwuagu CE. STAT3 in CD4+ T helper cell differentiation and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2009;47(3):149-56.
- Lee SY, Lee SH, Yang EJ, Kim EK, Kim JK, Shin DY, Cho ML. Metformin Ameliorates Inflammatory Bowel Disease by Suppression of the STAT3 Signaling Pathway and Regulation of the between Th17/Treg Balance. *PLoS One.* 2015;10(9):e0135858.
- Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(11):798-809.
- Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerg Microbes Infect.* 2013;2(9):e60.
- Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(5):337-48.
- Sheng W, Yang F, Zhou Y, Yang H, Low PY, Kemeny DM, et al. STAT5 programs a distinct subset of GM-CSF-producing T helper cells that is essential for autoimmune neuroinflammation. *Cell Res.* 2014;24(12):1387-402.
- Li Z, Li D, Tsun A, Li B. FOXP3+ regulatory T cells and their functional regulation. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(5):558-65.
- Goodman WA, Young AB, McCormick TS, Cooper KD, Levine AD. Stat3 Phosphorylation Mediates Resistance of Primary Human T Cells to Regulatory T Cell Suppression. *J Immunol.* 2011;186(6):3336-45.
- Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;6(2):223-37.
- Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity.* 2011;34(2):149-62.
- Schmidt EGW, Larsen HL, Kristensen NN, Poulsen SS, Pedersen AML, Claesson MH, et al. TH17 cell induction and effects of IL-17A and IL-17F blockade in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(8):1567-76.
- Al-Ramli W, Préfontaine D, Chouali F, Martin JG, Olivenstein R, Lemière C, et al. T(H)17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1185-7.
- Deng Y, Chang C, Lu Q. The Inflammatory Response in Psoriasis: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(3):377-89.
- Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G, et al. Effects of AIN457, a Fully Human Antibody to Interleukin-17A, on Psoriasis, Rheumatoid Arthritis, and Uveitis. *Sci Transl Med.* 2010;2(52):52ra72.
- Khader SA, Gaffen SL, Kolls JK. Th17 cells at the crossroads of innate and adaptive immunity against infectious diseases at the mucosa. *Mucosal Immunol.* 2009;2(5):403-11.
- Tang H, Pang S, Wang M, Xiao X, Rong Y, Wang H, et al. TLR4 Activation Is Required for IL-17-Induced Multiple Tissue Inflammation and Wasting in Mice. *J Immunol.* 2010;185(4):2563-9.
- Misiak A, Wilk MM, Raverdeau M, Mills KHG. IL-17-Producing Innate and Pathogen-Specific Tissue Resident Memory $\gamma\delta$ T Cells Expand in the Lungs of *Bordetella pertussis*-Infected Mice. *J Immunol.* 2017;198(13):363-74.
- Dubin PJ, Kolls JK. IL-23 mediates inflammatory responses to mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292(2):L519-28.
- Singh RP, Hasan S, Sharma S, Nagra S, Yamaguchi DT, Wong DTW, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2014;13(12):1174-81.
- Jurado JO, Pasquinelli V, Alvarez IB, Peña D, Tateosian NL, et al. IL-17 and IFN- γ expression in lymphocytes from patients with active tuberculosis correlates with the severity of the disease. *J Leukoc Biol.* 2012;91(6):991-1002.
- Fukui M, Shinjo K, Umamura M, Shigeno M, Harakuni T, Arakawa T, et al. Enhanced effect of BCG vaccine against pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice with lung Th17 response to mycobacterial heparin-binding hemagglutinin adhesion antigen. *Microbiol Immunol.* 2015;59(12):735-43.
- Wang J, Li F, Wei H, Lian Z-X, Sun R, Tian Z. Respiratory influenza virus infection induces intestinal immune injury via microbiota-mediated Th17 cell-dependent inflammation. *J Exp Med.* 2014;211(12):2397-410.
- Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw.* 2017;15(4):504-35.
- Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
- Wu F, Xu J, Huang Q, Han J, Duan L, Fan J, et al. The role of interleukin-17 in Lung cancer. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8494079.
- Joerger M, Finn SP, Cuffe S, Byrne AT, Gray SG. The IL-17-Th1/Th17 pathway: an attractive target for lung cancer therapy? *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(11):1339-56.
- Kaabachi W, Amor A ben, Kaabachi S, Rafrafi A, Tizaoui K, Hamzaoui K. Interleukin-17A and -17F genes polymorphisms in lung cancer. *Cytokine.* 2014;66(1):23-9.
- Wang H, Zhang Y, Liu Z, Zhang Y, Zhao H, Du S. The IL-17A

- G-197A and IL-17F 7488T/C polymorphisms are associated with increased risk of cancer in Asians: A meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:5159–68.
44. Chang SH, Mirabolfathinejad SG, Katta H, Cumpian AM, Gong L, Caetano MS, et al. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(15):5664–9.
45. Carmi Y, Rinott G, Dotan S, Elkabets M, Rider P, Voronov E, et al. Microenvironment-Derived IL-1 and IL-17 Interact in the Control of Lung Metastasis. *J Immunol.* 2011;186(6):3462–71.
46. Reppert S, Boross I, Koslowski M, Türeci Ö, Koch S, Lehr HA, et al. A role for T-bet-mediated tumour immune surveillance in anti-IL-17A treatment of lung cancer. *Nat Commun.* 2011;2:600.
47. Reppert S, Koch S, Finotto S. IL-17A is a central regulator of lung tumor growth. *Oncoimmunology.* 2012;1(5):783–5.
48. Qian X, Chen H, Wu X, Hu L, Huang Q, Jin Y. Interleukin-17 acts as double-edged sword in anti-tumor immunity and tumorigenesis. *Cytokine.* 2017;89:34–44.
49. Losada PX, Perdomo-Celis F, Castro M, Salcedo C, Salcedo A, DeLaura I, et al. Locally-secreted interleukin-6 is related with radiological severity in smear-negative pulmonary tuberculosis. *Cytokine.* 2020;127:154950.
50. Khader SA, Pearl JE, Sakamoto K, Gilmartin L, Bell GK, Jelley-Gibbs DM, et al. IL-23 Compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during tuberculosis but is dispensable for Protection and antigen-Specific IFN- gamma responses if IL-12p70 is available. *J Immunol.* 2005;175(2):788–95.