

# 白细胞介素-17在相关皮肤病中的研究进展

何酉丰<sup>1,2</sup>, 王宝庭<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院皮肤性病科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年3月5日; 录用日期: 2023年3月29日; 发布日期: 2023年4月10日

## 摘要

白细胞介素-17 (IL-17)是一种必不可少的促炎细胞因子, 主要由CD4+辅助T细胞(Th17细胞)和先天淋巴样细胞亚群分泌。IL-17与多种炎症性疾病的发病机制有关, 包括银屑病、化脓性汗腺炎、毛发红糠疹、特应性皮炎、斑秃和系统性硬化症。目前已经证实IL-23/IL-17轴是炎症性疾病的靶向治疗的重要途径。来自临床试验的新证据表明, 针对IL-17的单克隆抗体对治疗银屑病、化脓性汗腺炎、毛发红糠疹和系统性硬化症患者是有效的。

## 关键词

皮肤病, 白细胞介素-17

# Research Progress of Interleukin-17 in Related Skin Diseases

Youfeng He<sup>1,2</sup>, Baoting Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Dermatology and Venereology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 5<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 29<sup>th</sup>, 2023; published: Apr. 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Interleukin-17 (IL-17), an essential pro-inflammatory cytokine, is largely released by CD4+ helper T cells (Th17 cells) and a subset of innate lymphoid cells. IL-17 has been linked to the pathogenesis of various inflammatory diseases, including psoriasis, hidradenitis suppurativa, pityriasis rubra pilaris, atopic dermatitis, alopecia areata and systemic sclerosis. Recently, it has been demon-

\*通讯作者。

strated that the IL-23/IL-17 axis is a crucial approach for targeted treatments of inflammatory diseases. According to new evidence from clinical trials, monoclonal antibodies against IL-17 may be helpful in treating patients with psoriasis, hidradenitis suppurativa, pityriasis rubra pilaris and systemic sclerosis.

## Keywords

Dermatopathya, Interleukin-17

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. IL-17 简介

白细胞介素-17A (通常称为 IL-17)是从啮齿类动物中活化的 T 细胞杂交瘤克隆而来,主要由 CD4+辅助 T 细胞(Th17 细胞)和先天淋巴样细胞亚群分泌[1]。IL-17 细胞因子家族由不同的成员组成,包括 IL-17A-F [2]。IL-17A、C 和 F 与自身免疫性炎症有关。IL-17A 通过其下游信号通路中诱导各种促炎基因来发挥其促炎作用[2]。IL-17B 的作用目前尚不清楚;它已被证明在炎症性关节炎、肺纤维化和一些癌症中具有致病作用[3]。IL-17C 是皮肤炎症的关键参与者,主要由上皮细胞和角质形成细胞表达,以响应细胞因子和 Toll 样受体的激活。IL-17D 在激活的免疫细胞中低表达,但已在骨骼肌、脑、脂肪、心脏和肺等组织中发现[2]。它已被证明在病毒感染和败血症的情况下既具有保护性又具有致病性[2] [4] [5]。IL-17E (IL-25) 是 IL-17 家族中分化最大的一种,由角质形成细胞产生,也可由内皮细胞、T 细胞、巨噬细胞、髓系细胞和 ILC 分泌[6]。IL-17E 最为人所知的是它在促进 Th2 反应和过敏方面的作用[7]。IL-17A 可以在靶细胞中诱导中性粒细胞趋化因子 CXCL1, CXCL2, CXCL5, CCL8 和 CXCL20 的表达[2];促进淋巴细胞的募集;生长因子 G-CSF 和 GM-CSF 也被上调[7]。同时, CCL20 还促进 Th17 细胞募集到炎症发生的部位,导致炎症部位 IL-17A 水平上调,从而使与 TH17 相关炎症途径发生恶性循环[8]。IL-17 具有与 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-22、IFN- $\gamma$  和 GM-CSF 细胞因子的协同能力,从而增强 IL-6 和 IL-8 等炎症介质的产生。进而增强 Th17 细胞因子的功能,揭示了 Th17 细胞和 IL-36 细胞因子之间的反馈回路[9]。总之, IL-17 是在各种不同类型的细胞因子相互作用的环境中发生炎症反应的关键因子。本文主要介绍与 IL-17 相关的一些皮肤病及其治疗的进展。

## 2. 与 IL-17 相关的皮肤病

### 2.1. IL-17 与银屑病

银屑病是一种常见的非传染性皮肤疾病,通常表现为覆盖有银白色鳞屑的红色丘疹或斑块。银屑病的患病率在成人中为 0.5%~11.4%,在儿童中为 0%~1.4% [10]。虽然银屑病的发病机制复杂且尚未完全阐明,但它被认为是免疫、遗传和环境因素共同结合作用的结果。白细胞介素-23/T 辅助因子 17 (IL-23/Th17) 介导的 IL-17 的激活被认为是主导途径,在银屑病的发病机制中起着关键作用。银屑病患者皮损和血清中 IL-17A 水平升高[11]。此外, GWAS 研究已经确定了参与 IL-17A 信号传导的基因中与银屑病相关的变异[12]。IL-17A 是表皮角质形成细胞功能障碍的罪魁祸首,并促进其异常分化和增殖[13]。IL-17A 还刺激角质形成细胞释放促炎介质,如 CCL20、IL-8 和抗菌肽,从而通过间接促进中性粒细胞和 Th17 细

胞的募集来促进炎症[8]。此外,IL-17A 与的其它细胞因子协同包括 TNF 和 IL-22 作用。它们共同上调 IL-1 家族成员 IL-36 细胞因子的水平,除了激活 Th17 细胞外,还与脓疱性银屑病有关[14]。IL-17F 在银屑病患者的血清和皮损中也升高[15]。有证据表明 IL-17F 在诱导角质形成细胞产生 IL-6 和 IL-8 中起关键作用[16]。IL-17C 与 IL-17E 在银屑病皮损中增加[17],IL-17C 与 TNF 起协同作用,诱导促炎细胞因子和趋化因子以及抗菌肽的分泌[18]。在银屑病动物模型中,IL-17E 与 IL-17RB 的结合通过 STAT3 通路诱导角质形成细胞增殖,从而放大皮肤炎症[19]。提示 IL-17E 在银屑病发病机制中的重要作用。

针对 IL-17 在银屑病的发病机制,司库奇尤单抗、依奇珠单抗和布达鲁单抗目前作为 IL-17 抑制剂用于治疗银屑病。在用药第 12 周,300 mg 司库奇尤的 PASI75/90/100 有效率分别为 77.1%/54%/24%,80 mg 依奇珠单抗的 PASI75/90/100 有效率分别为 90%/70%/40%,210 mg 布达鲁单抗的 PASI75/90/100 有效率分别为 83%/70%/42% [20] [21] [22]。这些单抗的主要不良事件为念珠菌病、中性粒细胞减少症、炎症性肠病、抑郁和自杀风险[20] [21] [22]。

## 2.2. IL-17 与化脓性汗腺炎

化脓性汗腺炎(HS)又称反常性痤疮,是一种慢性炎症性皮肤病,全球大概有 1%的人患病[23]。HS 通常发生在青春期后,平均发病年龄在 20 岁或 30 岁,女性居多。约 1/3 的患者具有遗传易感性[24]。此外,生活方式因素,如吸烟和肥胖,在 HS 的临床病程中起着至关重要的作用[25]。

免疫细胞和角质形成细胞介导的产物被广泛认为是 HS 发病机制中的关键角色[26]。在 HS 皮损和皮损周围皮肤中,促炎细胞因子(如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-23 和 IL-17)和抗炎细胞因子(如 IL-10)均增加[27]。IL-17A 和 IL-17F 与其他细胞因子协同作用以增加炎症细胞因子和趋化因子。IL-17C 在受到 IL17A 和 IL-17F 的刺激时,Th17 细胞会升高炎症细胞因子(包括 IL-17A 和 IL-17F)的产生,从而形成炎症反馈回路。一项探索性试验已经报道了用司库奇尤靶向 IL-17A 治疗 IL-17 和炎症性皮肤病的疗效,9 名患者从基线开始每周给药一次 300 mg 司库奇尤单抗,持续 5 周,然后每 4 周给药一次。在 24 周时,67%的 HS 患者达到化脓性汗腺炎临床反应(HiSCR)评分[28]。HiSCR 指脓肿和炎性结节计数比基线减少至少 50%,且脓肿和引流瘘计数没有增加。最近,一项针对 10 名患者的开放标签试点队列研究评估了布达鲁单抗治疗中重度 HS 的良好耐受性和临床反应。结果表明,患者在第 12 周接受 210 mg 布达鲁单抗治疗,达到 HiSCR,早在第 2 周 HiSCR 就出现改善[29]。目前关于治疗 HS 的生物制剂的疗效和安全性的资料有限,进一步的研究应注重治疗的有效性和长期影响。

## 2.3. IL-17 坏疽性脓皮病(PG)

坏疽脓皮病(PG)是一种复杂的中性粒细胞皮肤病,临床上以疼痛、快速发展的皮肤溃疡为特征[30]。虽然 PG 的病因还不完全清楚,但它被归类为中性粒细胞皮肤病以及其他皮肤病。相关研究发现,PG 病变中(TNF)- $\alpha$ 、(IL)-8、(IL)-17、MMP-2、MMP-9 和 VEGF 增加[31]。Caproni 等人报告说,与健康皮肤相比,PG 皮损中 Tregs 的比例降低。Treg 有助于减轻免疫反应,这种失衡可能是 PG 患者 T 细胞过度活跃的原因[32]。T 细胞的过度活跃也得到了 Marzano 等人两项独立研究的支持,这两项研究表明 PG 皮肤中(IL)-17 增加。(IL)-17 是 Th17 细胞的产物,最终吸引中性粒细胞[33]。在 PG 中,不受调节的 T 细胞活动和(IL)-17 水平的增加会创造了一个促炎环境,并将中性粒细胞招募到真皮。可以看出 IL-23/Th17 轴似乎在 PG 的发病机制中起重要作用,所以新兴的抗(IL)-17 和(IL)-7R 的生物制剂,如依奇珠单抗和布达鲁单抗是新的潜在治疗方法。最近进行了一项 I-II 阶段的初步研究,以进一步评估司库奇尤单抗单一疗法治疗 PG 的有效性和安全性。7 名患者在 0~4 周每周服用司库奇尤单抗 300 mg,2 名患者每 4 周服用一次,直到第 16 周,5 名患者每 2 周服用一次,直到第 32 周,同时保持相同的剂量。

两名患者持续治疗到 32 周, 溃疡大小、炎症标志物和皮肤病生活质量指数均有明显改善。所有参与的患者都报告疼痛减轻[34]。

#### 2.4. IL-17 与毛发红糠疹

毛发红糠疹(PRP)是一种罕见的获得性炎症性皮肤病。PRP 患者皮损处 Th17 和 Th1 细胞因子水平升高, 包括 IL-17A、IL-17F、IL-22、TNF、IL-6、IL-12、IL-23 和 IL-1b [35]。IL-23/Th17 轴似乎在 PRP 的发病机制中起重要作用, 因为靶向 IL-12/23 和 IL-17A (乌司奴单抗, 司库奇尤单抗, 依奇珠单抗)治疗 PRP [36] [37] [38] [39]患者的临床和组织病理学改善。在一项单组试验中, 分析临床体征和症状的变化(使用 PASI 评分)表明, 在依奇珠单抗治疗 PRP 的 24 周期间, PASI50、PASI75 和 PASI90 的应答率分别为 58、42 和 17% [37]。

#### 2.5. IL-17 与系统性硬化症

系统性硬化症(SSc), 又名系统性硬皮病, 是一种复杂的独立疾病, 以血管表现、早期炎症特征和皮肤及肺等内脏器官纤维化为特征[38], 该病病因目前尚不明确, 但最近针对关键免疫途径的临床试验证明了自身免疫在 SSc 发病机制中的关键作用[39]。各种改变的细胞类型(如上皮细胞, 内皮细胞和免疫细胞)以及它们分泌的致病分子之间的相互作用导致成纤维细胞性质的典型变化[39]。特别是在纤维化部位, Th2 细胞释放的可溶性纤维化介质(IL-4, IL-6, IL-13)及其与成纤维细胞的相互作用促进了过量 ECM 的沉积并诱导了 SSc 中的纤维化[40]。相关研究还发现 SSc 患者皮损组织中 IL-17A、IL-13、IL-22、IL-26 mRNA 的表达均高于健康对照[41]。SSc 患者外周血 Th17 细胞和 IL-17 水平升高。它们与疾病严重程度和胶原过度生成相关[42]。高水平的 IL-17A 作用于 SSc 患者的真皮血管平滑肌细胞, 通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路促进血管纤维化[43]。

#### 2.6. IL-17 和 Netherton 综合征

Netherton 综合征是一种罕见、严重的角化性遗传病, 发病率较高且治疗困难。最近的研究表明, 在 Netherton 综合征中, 可见辅助性 T 细胞(TH)17/白介素 23(IL-23)途径上调, 提示针对 IL-17 的单克隆抗体对 Netherton 综合征可能有较好的疗效。Drs Luchsinger [44]等人的研究结果表明, 司库奇尤单抗抑制 IL-17 对 4 例 NS 患者有良好的治疗效果。

#### 2.7. IL-17 与斑秃

斑秃(AA)是一种导致脱发而没有疤痕的疾病。该疾病以毛囊上皮为目标, 涉及头部和身体其他部位的毛发区域。相关研究 IL-2、IFN-g、IL-10、IL-13、IL-17a 在 AA 患者血清中呈高水平表达, 而转化生长因子-b1 水平降低[45]。斑秃患者外周血和头皮皮损中 Th17 细胞频率和 IL-17 平均明显升高, Treg 细胞频数减少[46]。但相关研究报道, 患者对抗 IL-23/IL-12 乌司奴单抗(n = 4)或抗 il-17a 司库奇尤单抗(n = 7)治疗无反应[47]。因此, 不能认为 Th17/IL-17 在斑秃发病机制中发挥作用。进一步的大样本临床试验可能揭示 IL-17 作为靶点治疗 AA 的价值。

#### 2.8. IL-17 与特应性皮炎

特应性皮炎(AD)是最常见的炎症性皮肤病之一, 瘙痒是其主要症状。AD 是一种 Th2 细胞介导的疾病。然而, 非 Th2 型细胞因子也可能在疾病的发病机制中发挥作用。研究表明, Th1 细胞和 IL-17A 在 AD 患者外周血中升高, AD 皮损表现出不同程度的 Th17 激活。司库奇尤单抗是一种选择性靶 IL-17A 的重组人单克隆抗体。在 AD 小鼠模型中, 司库奇尤的作用已被证明可减轻肤炎症[48] [49]。一项第二阶段

的安慰剂对照随机对照试验目前正在进行中(NCT02594098) [48], 评估司库奇尤对患有中重度 AD 的成年人的有效性和安全性。IL-17 家族中另一个与 AD 发病相关的细胞因子是 IL-17C。这种细胞因子主要由上皮细胞产生, 参与调节天然的上皮免疫通路, 与 IL-1 和 IL-22 有协同作用[49], MOR106P 是在一项随机、双盲、安慰剂对照的 I 期试验中对 25 名 AD 患者进行评估的第一个针对 IL17C 的单抗, 83% 的患者达到了 EASI-50, 并且有良好的安全性, 目前需要 2 期临床研究[49]。

### 3. 小结

IL-17 作为一种关键的细胞因子, Th17/IL-17 轴已被确定为皮肤炎症性疾病的关键因素, 如银屑病、HS、AD、PG 和 PRP。在银屑病、HS、PRP、PG、AD 等疾病中, 抗 IL-17 治疗已经有了明显的疗效。目前需要更多的研究来确定 IL-17 是否与 AA、Netherto 综合征和 SSC 的发病机制有关, 对于 IL-17 的其他生物学功能及其是否也参与其他疾病的发生, 目前还需更深入的研究完善, 从而为临床疾病的治疗提供新思路。

### 参考文献

- [1] Matos, T.R., O'Malley, J.T., Lowry, E.L., *et al.* (2017) Clinically Resolved Psoriatic Lesions Contain Psoriasis-Specific IL-17-Producing  $\alpha\beta$  T Cell Clones. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 4031-4041. <https://doi.org/10.1172/JCI93396>
- [2] Brembilla, N.C., Senra, L. and Boehncke, W.H. (2018) The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Frontiers in Immunology*, **9**, 1682. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01682>
- [3] Yang, D., Chen, X., Wang, J., Lou, Q., *et al.* (2019) Dysregulated Lung Commensal Bacteria Drive Interleukin-17B Production to Promote Pulmonary Fibrosis through Their Outer Membrane Vesicles. *Immunity*, **50**, 692-706. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.02.001>
- [4] Lee, Y., Clinton, J., Yao, C. and Chang, S.H. (2019) Interleukin-17D Promotes Pathogenicity during Infection by Suppressing CD8 T Cell Activity. *Frontiers in Immunology*, **10**, 1172. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01172>
- [5] Yan, X., Tu, H., Liu, Y., Chen, T. and Cao, J. (2020) Interleukin-17D Aggravates Sepsis by Inhibiting Macrophage Phagocytosis. *Critical Care Medicine*, **48**, e58-e65. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004070>
- [6] Xu, M. and Dong, C. (2017) IL-25 in Allergic Inflammation. *Immunological Reviews*, **278**, 185-191. <https://doi.org/10.1111/imr.12558>
- [7] Liu, Y., Lagowski, J.P., Gao, S., Raymond, J.H., White, C.R. and Kulesz-Martin, M.F. (2010) Regulation of the Psoriatic Chemokine CCL20 by E3 Ligases trim32 and Piasy in Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*, **130**, 1384-1390. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.416>
- [8] Ha, H.L., Wang, H., Pisitkun, P., *et al.* (2014) IL-17 Drives Psoriatic Inflammation via Distinct, Target Cell-Specific Mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **111**, e3422-e3431. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400513111>
- [9] Carrier, Y., Ma, H.L., Ramon, H.E., *et al.* (2011) Inter-Regulation of Th17 Cytokines and the IL-36 Cytokines *In Vitro* and *In Vivo*: Implications in Psoriasis Pathogenesis. *Journal of Investigative Dermatology*, **131**, 2428-2437. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.234>
- [10] Michalek, I.M., Loring, B. and John, S.M. (2017) A Systematic Review of Worldwide Epidemiology of Psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **31**, 205-212. <https://doi.org/10.1111/jdv.13854>
- [11] Fotiadou, C., Lazaridou, E., Sotiriou, E., *et al.* (2015) IL-17A, IL22, and IL-23 as Markers of Psoriasis Activity: A Cross-Sectional, Hospital-Based Study. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, **19**, 555-560. <https://doi.org/10.1177/1203475415584503>
- [12] Nanda, H., Ponnusamy, N., Odumpatta, R., *et al.* (2020) Exploring Genetic Targets of Psoriasis Using Genome Wide Association Studies (GWAS) for Drug Repurposing. *3 Biotech*, **10**, 43. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-2038-4>
- [13] Gutowska-Owsiak, D., Schaupp, A.L., Salimi, M., *et al.* (2012) IL-17 Downregulates Filaggrin and Affects Keratinocyte Expression of Genes Associated with Cellular Adhesion. *Experimental Dermatology*, **21**, 104-110. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2011.01412.x>
- [14] Iznardo, H. and Puig, L. (2021) Exploring the Role of IL-36 Cytokines as a New Target in Psoriatic Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 4344. <https://doi.org/10.3390/ijms22094344>

- [15] Soderstrom, C., Berstein, G., Zhang, W., *et al.* (2017) Ultra-Sensitive Measurement of IL-17A and IL-17F in Psoriasis Patient Serum and Skin. *The AAPS Journal*, **19**, 1218-1222. <https://doi.org/10.1208/s12248-017-0094-4>
- [16] Fujishima, S., Watanabe, H., Kawaguchi, M., *et al.* (2010) Involvement of IL-17F via the Induction of IL-6 in Psoriasis. *Archives of Dermatological Research*, **302**, 499-505. <https://doi.org/10.1007/s00403-010-1033-8>
- [17] Senra, L., Stalder, R., Alvarez Martinez, D., Chizzolini, C., Boehncke, W.H. and Brembilla, N.C. (2016) Keratinocyte-Derived IL-17E Contributes to Inflammation in Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 1970-1980. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.06.009>
- [18] Ong, X., Zhu, S., Shi, P., *et al.* (2011) IL-17RE Is the Functional Receptor for IL17C and Mediates Mucosal Immunity to Infection with Intestinal Pathogens. *Nature Immunology*, **12**, 1151-1158. <https://doi.org/10.1038/ni.2155>
- [19] Xu, M., Lu, H., Lee, Y.H., *et al.* (2018) An Interleukin-25-Mediated Autoregulatory Circuit in Keratinocytes Plays a Pivotal Role in Psoriatic Skin Inflammation. *Immunity*, **48**, 787-798.e4. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.019>
- [20] López-Ferrer, A., Vilarrasa, E. and Puig, L. (2015) Secukinumab (AIN457) for the Treatment of Psoriasis. *Expert Review of Clinical Immunology*, **11**, 1177-1188. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1095092>
- [21] Papp, K.A., Leonardi, C.L., Blauvelt, A., Reich, K., Korman, N.J., Ohtsuki, M., Paul, C., Ball, S., Cameron, G.S., Erickson, J., *et al.* (2018) Ixekizumab Treatment for Psoriasis: Integrated Efficacy Analysis of Three Double-Blinded, Controlled Studies (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *British Journal of Dermatology*, **178**, 674-681. <https://doi.org/10.1111/bjd.16050>
- [22] Papp, K.A., Merola, J.F., Gottlieb, A.B., Griffiths, C.E.M., *et al.* (2018) Dual Neutralization of both Interleukin 17A and Interleukin 17F with Bimekizumab in Patients with Psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-Week Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Phase 2b Trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **79**, 277-286.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.037>
- [23] Sabat, R., Jemec, G.B.E., Matusiak, Ł., Kimball, A.B., Prens, E. and Wolk, K. (2020) Hidradenitis Suppurativa. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, 18. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0149-1>
- [24] Vinkel, C. and Thomsen, S.F. (2018) Hidradenitis Suppurativa: Causes, Features, and Current Treatments. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, **11**, 17-23.
- [25] Constantinou, C.A., Fragoulis, G.E. and Nikiphorou, E. (2019) Hidradenitis Suppurativa: Infection, Autoimmunity, or Both? *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, **11**. <https://doi.org/10.1177/1759720X19895488>
- [26] Del Duca, E., Morelli, P., Bennardo, L., Di Raimondo, C. and Nisticò, S.P. (2020) Cytokine Pathways and Investigational Target Therapies in Hidradenitis Suppurativa. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 8436. <https://doi.org/10.3390/ijms21228436>
- [27] Wolk, K., Join-Lambert, O. and Sabat, R. (2020) Aetiology and Pathogenesis of Hidradenitis Suppurativa. *British Journal of Dermatology*, **183**, 999-1010. <https://doi.org/10.1111/bjd.19556>
- [28] Prussick, L., Rothstein, B., Joshipura, D., *et al.* (2019) Open-Label, Investigator-Initiated, Single-Site Exploratory Trial Evaluating Secukinumab, an Anti-Interleukin-17A Monoclonal Antibody, for Patients with Moderate-to-Severe Hidradenitis Suppurativa. *British Journal of Dermatology*, **181**, 609-611. <https://doi.org/10.1111/bjd.17822>
- [29] Frew, J.W., Navrazhina, K., Grand, D., *et al.* (2020) The Effect of Subcutaneous Brodalumab on Clinical Disease Activity in Hidradenitis Suppurativa: An Open-Label Cohort Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **83**, 1341-1348. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.007>
- [30] Maverakis, E., Marzano, A.V., Le, S.T., *et al.* (2020) Pyoderma Gangrenosum. *Nature Reviews Disease Primers*, **6**, 81. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0213-x>
- [31] Ahn, C., Negus, D. and Huang, W. (2018) Pyoderma Gangrenosum: A Review of Pathogenesis and Treatment. *Expert Review of Clinical Immunology*, **14**, 225-233. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1438269>
- [32] Caproni, M., Antiga, E., Volpi, W., *et al.* (2015) The Treg/Th17 Cell Ratio Is Reduced in the Skin Lesions of Patients with Pyoderma Gangrenosum. *British Journal of Dermatology* **173**, 275-278. <https://doi.org/10.1111/bjd.13670>
- [33] Marzano, A.V., Damiani, G., Ceccherini, I., Berti, E., Gattorno, M. and Cugno, M. (2017) Autoinflammation in Pyoderma Gangrenosum and Its Syndromic Form (Pyoderma Gangrenosum, Acne and Suppurative Hidradenitis). *British Journal of Dermatology* **176**, 1588-1598. <https://doi.org/10.1111/bjd.15226>
- [34] Lauffer, F., Seiringer, P., Böhmer, D., Oesterlin, C. and Eyerich, K. (2021) 044 Safety and Efficacy of Anti-IL-17 (Secukinumab) for the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. *Journal of Investigative Dermatology*, **141**, S156. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.08.046>
- [35] Feldmeyer, L., Mylonas, A., Demaria, O., *et al.* (2017) Interleukin 23-Helper T Cell 17 Axis as a Treatment Target for Pityriasis Rubra Pilaris. *JAMA Dermatology*, **153**, 304-308. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5384>
- [36] Napolitano, M., Abeni, D. and Didona, B. (2018) Biologics for Pityriasis Rubra Pilaris Treatment: A Review of the Literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **79**, 353-359.e11.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.036>
- [37] Schuster, D., Pfister-Wartha, A., Bruckner-Tuderman, L. and Schempp, C.M. (2016) Successful Treatment of Refractory Pityriasis Rubra Pilaris with Secukinumab. *JAMA Dermatology*, **152**, 1278-1280. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.3885>
- [38] Hughes, M., Allanore, Y., Chung, L., *et al.* (2020) Raynaud Phenomenon and Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 208-221. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0386-4>
- [39] Cutolo, M., Soldano, S. and Smith, V. (2019) Pathophysiology of Systemic Sclerosis: Current Understanding and New Insights. *Expert Review of Clinical Immunology*, **15**, 753-7640. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1614915>
- [40] Gonçalves, R.S.G., Pereira, M.C., Dantas, A.T., *et al.* (2018) IL-17 and Related Cytokines Involved in Systemic Sclerosis: Perspectives. *Autoimmunity*, **51**, 1-9. <https://doi.org/10.1080/08916934.2017.1416467>
- [41] Gonçalves, R.S.G., Pereira, M.C., Dantas, A.T., Almeida, A.R., Rego, M., Lima, E.A., *et al.* (2019) CCL3, IL-7, IL-13 and IFN $\gamma$  Transcripts Are Increased in Skin's Biopsy of Systemic Sclerosis. *Experimental Dermatology*, **28**, 1172-1175. <https://doi.org/10.1111/exd.13982>
- [42] Yang, X., Yang, J., Xing, X., Wan, L. and Li, M. (2014) Increased Frequency of Th17 Cells in Systemic Sclerosis Is Related to Disease Activity and Collagen Overproduction. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, R4. <https://doi.org/10.1186/ar4430>
- [43] Liu, M., Yang, J., Xing, X., Cui, X. and Li, M. (2014) Interleukin-17A Promotes Functional Activation of Systemic Sclerosis Patient-Derived Dermal Vascular Smooth Muscle Cells by Extracellular-Regulated Protein Kinases Signaling Pathway. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, 4223. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0512-2>
- [44] Luchsinger, I., Knöpfel, N., Theiler, M., *et al.* (2020) Secukinumab Therapy for Netherton Syndrome. *JAMA Dermatology*, **156**, 907-911. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1019>
- [45] Atwa, M.A., Youssef, N. and Bayoumy, N.M. (2016) T-Helper 17 Cytokines (Interleukins 17, 21, 22, and 6, and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) in Patients with Alopecia Areata: Association with Clinical Type and Severity. *International Journal of Dermatology*, **55**, 666-672. <https://doi.org/10.1111/ijd.12808>
- [46] Han, Y.M., Sheng, Y.Y., Xu, F., Qi, S.S., Liu, X.J., Hu, R.M., *et al.* (2015) Imbalance of T-Helper 17 and Regulatory T Cells in Patients with Alopecia Areata. *The Journal of Dermatology*, **42**, 981-988. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12978>
- [47] Ortolan, L.S., Kim, S.R., Crofts, S., *et al.* (2019) IL-12/IL-23 Neutralization Is Ineffective for Alopecia Areata in Mice and Humans. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **144**, 1731-1734.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.014>
- [48] Suárez-Fariñas, M., Ungar, B., Correa da Rosa, J., Ewald, D.A., Rozenblit, M., Gonzalez, J., Xu, H., Zheng, X., Peng, X., Estrada, Y.D., Dillon, S.R., Krueger, J.G. and Guttman-Yassky, E. (2015) RNA Sequencing Atopic Dermatitis Transcriptome Profiling Provides Insights into Novel Disease Mechanisms with Potential Therapeutic Implications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **135**, 1218-1227. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.003>
- [49] Vakharina, P.P. and Silverberg, J.I. (2018) New Therapies for Atopic Dermatitis: Additional Treatment Classes. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **78**, S76-S83. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.024>