مقاله پژوهشی
(Originalpaper)

ارتباط درمان گلوکوکورتیکوئیدی و تولید اینترلوکین-۱۷ در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوس سیستمیک

سعید محمدی[۱]، محمدرضا عباد پور[۲]، سیما صدیقی[۳]، علی معماریان[۴*]

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۳- مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

۴- استادیار گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات روماتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران (نویسنده مسؤول)

Email: Moshaverchap@gmail.com

کد ارکید: https://orcid.org/0000-0002-9084-9002

چکیده

زمینه و هدف: لوپوس اریتماتوس سیستمیک (SLE) یک بیماری خود ایمنی همراه با پاسخ ایمنی التهابی مزمن است. درمان‌های حاضر اغلب بر اساس گلوکوکورتیکوئیدها هستند که با عوارض جانبی همراه بوده و عمدتا در رسیدن به درمان مطلوب ناکام می‌مانند. در SLE تشدید شده، افزایش بیش از حد سایتوکاین IL-17 همراه با افزایش زیرمجموعه Th17 از سلول‌های T نیز می‌باشد. با این حال، گزارش شده است که تولید IL-17 در بیماری‌های مختلف، به درمان گلوکوکورتیکوئیدها مقاوم است. در این مطالعه سطح پلاسمایی IL-17 را در میان بیماران SLE تازه تشخیص داده شده و تحت درمان، بررسی-کرده تا اثر گلوکوکورتیکوئیدها را بر پاسخ Th17 در بیماران SLE بررسی کنیم.

مواد و روش‌کار: در مجموع ۴۰ بیمار مبتلا به SLE و ۲۰ فرد سالم که از لحاظ سنی و جنسی جورسازی شده بودند، مورد مطالعه قرارگرفتند. سطح پلاسمایی IL-17 با استفاده از کیت ELISA اندازه-گیری و با مقادیر IFN-γ، IL-10 و GILZ که از قبل سنجش شده بودند، مقایسه شد.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد که IL-17 در بیماران مبتلا به SLE تحت درمان، بیش از حد نرمال تولید می‌شود. IL-17 ارتباط معنی‌داری با میزان IFN-γ و رابطه معنی‌دار معکوسی با مقادیر IL-10 و GILZ داشت. همچنین، IL-17 ارتباط معنی‌داری با شدت و فعالیت بیماری نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به نقش IL-17 در آسیب بافتی و این واقعیت که گلوکوکورتیکوئیدها در جلوگیری از آسیب ارگان در SLE موفق نیستند، تولید بیش از حد IL-17 علیرغم درمان‌ها می‌تواند به عنوان یک علت زمینه‌ای معرفی گردد.

واژه‌های کلیدی: لوپوس اریتماتوس سیستمیک، اینترلوکین ۱۷، گلوکوکورتیکوئیدها، پاتوژنز، آسیب ارگان

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]

مقدمه

لوپوس اریتماتیک سیستمیک (SLE) یک اختلال خود ایمنی با علل ناشناخته است که در آن پاسخ ایمنی التهابی مزمن منجر به علائم بالینی مختلف می‌شود (۱). همانند سایر اختلالات التهابی و خود ایمنی، اغلب، درمان‌های مختلف سرکوب‌کننده ایمنی مانند داروهای ضد مالاریا و گلوکوکورتیکوئید برای درمان SLE تجویز می‌شود. با این حال، رویکردهای معمول در ایجاد بهبودی بیماران نسبتاً ناموفق هستند (۲)؛ بنابراین، پزشکان تمایل به استفاده از روش‌های تهاجمی‌تری، از جمله دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدی دارند که نه‌تنها با عوارض جانبی غیرقابل برگشت همراه می‌شود، بلکه در بعضی موارد نیز در جلوگیری از آسیب‌های مراحل نهایی ارگان‌ها شکست می‌خورد (۳، ۴).

نقش زیرگروه‌های سلول‌های T در بیماری‌زایی SLE شناخته شده‌است. سلول‌های T قادر به تعدیل پاسخ‌های ایمنی پس از بلوغ و فعال‌سازی می‌باشند. بنابراین التهاب مداوم در SLE می‌تواند به دگرگونی نابه‌جای فنوتایپینگ سلول‌های T نسبت داده شود (۵).

یک درمان موفقیت آمیز باید قادر به بازیابی تعادل مختل شده بین زیرگروه‌های سلول‌های T helper التهابی (Th1 وTh17) و سلول‌های T تنظیمی (T reg) برای ایجاد بهبودی کامل باشد (۶). سلول های Th1 و سایتوکاین‌های واسطه آن‌ها از جمله اینترفرون گاما (IFN-γ) در پاسخ ایمنی سلولی دخالت دارند (۷)، در حالی که سلول‌های Th17 با ترشح سایتوکاین‌های IL-17 پیش‌التهابی در تخریب بافتی و آسیب ارگان‌ها مشارکت دارند (۸). براین اساس، گزارش‌شده‌است که زیرمجموعه Th17 سلول‌های T در SLE تشدیدشده، همانند بیان بیش از حد IL-17 افزایش می‌یابد (۹).

گزارش شده‌است که IL-17 می‌تواند در برابر تنظیم گلوکوکورتیکوئیدها در بیماری‌های مختلف مانند آسم و کرون مقاوم باشد (۱۰). علاوه بر این، شواهدی در حمایت از ارتباط عدم توازن Th17 / Th1 با تجویز گلوکوکورتیکوئید در SLE وجود دارد (۱۱). با این حال، هنوز شواهد چندانی که نشان دهد چگونه گلوکوکورتیکوئیدها حتی در دوزهای بسیار بالا قادر به ایجاد بهبودی کامل و جلوگیری از آسیب به ارگانها در SLE نیستند وجود ندارد.

با توجه به نقش قابل‌توجه پاسخ Th17 در آسیب بافتی، سطح IL-17 و تعادل TH17 / Th1 را می‌توان به عنوان عامل دخالت‌کننده معرفی کرد.

در مطالعه حاضر جهت مشخص ساختن تاثیر گلوکوکورتیکوئیدها بر پاسخ سلول‌های Th17، ارتباط سطح پلاسمایی IL-17 در بیماران SLE تازه تشخیص داده‌شده و همچنین تحت درمان با فعالیت و شدت بیماری مورد ارزیابی قرارگرفت.

مواد و روش‌کار

نمونه‌گیری:

در این مطالعه از ۴۰ بیمار مبتلا به SLE شامل ۱۸ بیمار تحت درمان و ۲۲ بیمار تازه تشخیص (بر اساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا ACR) (۱۲) در بخش روماتولوژی بیمارستان شهید صیاد شیرازی گرگان نمونه‌گیری شد. خانم‌های باردار، بیماران با عفونت فعال، حامله و یا دارای سابقه بیماری خودایمنی دیگر، وارد مطالعه نشدند. برای محاسبه میزان فعالیت و شدت بیماری از شاخص فعالیت لوپوس اریتماتوس سیستمیک (SLEDAI-2K) به کمک متخصص روماتولوژی استفاده شد (۱۳).

۲۰ فرد سالم نیز که از لحاظ سنی و جنسی با بیماران جور شده بوند، وارد مطالعه شدند. از همه‌ی بیماران رضایت آگاهانه‌ای براساس بیانیه هلسینکی اخذ شد (۱۴). از همه شرکت‌کنندگان نمونه خون کامل

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]

گرفته‌شد، پلاسمای آن براساس پروتوکل مربوطه جدا شد (۱۵) و تا زمان اندازه گیری IL-17 در درمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شد. اطلاعات بالینی و آزمایشگاهی براساس پرونده‌های ثبت شده و مطالعات قبلی به دست آمد (۱۵).

سنجش سایتوکاینی به روش الایزا:

سطح پلاسمایی IL-17 در بیماران و افراد سالم با استفاده از کیت تجاری ELISA (Biolegend, USA) و براساس پروتکل شرکت سازنده اندازه‌گیری شد. تراکم نوری هر نمونه در طول موج ۴۵۰ نانومتر با استفاده از Biotek ELISA reader ELX800 (Biotek, USA) به دست آمد. همه‌ی نمونه‌ها در سه تکرار اندازه‌گیری شدند و نتایج به صورت پیکوگرم در میلی‌لیتر گزارش شدند.

تجزیه و تحلیل آماری:

برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و تهیه نمودار، از نرم‌افزارهای SPSS 22.0 و Graphpad Prism 5.04 استفاده شد. برای تعیین نرمالیتی متغیرها در هر گروه آزمون Shapiro-Wilk مورد استفاده قرار گرفت. تمام داده‌ها به صورت میانگین ± ضریب خطای استاندارد نشان داده شده‌است. برای مقایسه میانگین‌های متغیرهای مختلف از آزمون Kruskal-Wallis با آزمون Post-hoc Dunn-Bonferroni و برای مقایسه بین دو گروه، از آزمون ManWithney استفاده شد. به منظور ارزیابی رابطه بین متغیرها، آزمون همبستگی اسپیرمن (دو طرفه) انجام شد. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی:

یافته‌های آزمون تی مستقل، نشان داد که سطح پلاسمایی IL-17 به طور معنی‌داری در بیمارانی که دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئید می‌گرفتند، بالاتر بود (P-value=0.048). علاوه بر این، ما نشان دادیم که IL-17 به طور معنی‌داری در بیمارانی که از ریزش مو رنج می‌برند بیش از حد بیان می‌شود (P-value=0.043). اگر چه میانگین غلظت IL-17 در بیماران مبتلا به نفریت لوپوسی و راش پروانه‌ای بیشتر بود، اما اختلاف معنی‌داری میان آن‌ها مشاهده نشد (جدول ۱). تجزیه و تحلیل همبستگی بین پارامترهای بالینی و آزمایشگاهی با سطح پلاسمایی IL-17 ارتباط معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۲).

تولید افزایش یافته IL-17 در بیماران SLE تحت درمان:

ارزیابی سطح پلاسمایی IL-17 در بیماران تازه تشخیص داده‌شده و تحت درمان SLE در مقایسه با افراد سالم با استفاده از آزمون تی مستقل بررسی شد و نتایج نشان داد که تولید IL-17 در میان بیماران دریافت‌کننده درمان به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران تازه تشخیص داده شده (P-value=0.012) و افراد سالم (P-value<0.0001) بود. علاوه بر این، IL-17 در بین بیماران تازه تشخیص داده‌شده نسبت به افراد سالم به طور معنی‌داری بیشتر بود (P-value=0.023) (شکل ۱). اگرچه بین سطح پلاسمایی IL-17 و شاخص SLEDAI-2K همبستگی معکوس ضعیفی وجود داشت، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (شکل ۲).

تجزیه و تحلیل همبستگی میان سطوح IFN-γ، IL-10، GILZ و IL-17:

داده‌های سطح IFN-γ، IL-10 و GILZ بیان شده را از مطالعات قبلی بر روی نمونه‌های مشابه (۱۵) به دست آورده و جهت ارزیابی ارتباط با IL-17 آزمون همبستگی دو طرفه بر روی آن‌ها انجام گرفت. همان‌طور که در شکل A۳ نشان داده شده است، همبستگی قوی مستقیم معنی‌داری بین سطح IL-17 و

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]

سطح پلاسمایی IFN-γ وجود داشت (P<0.0001،rs=0.7789). همبستگی معکوس معنی-داری نیز بین سطوح پلاسمای IL-17 و IL-10 دیده شد (P <0.0001 ،rs = -06055) (شکل B۳). همانطور که در شکل C۳ نشان داده شده است، همبستگی معنی-داری بین سطح پلاسمایی IL-17 و بیان MRNA GILZ (rs = -0.6598, P<0.0001) نیز وجود داشت.

بحث و نتیجه‌گیری

SLE یک بیماری خودایمنی است که در آن تنظیم پاسخ ایمنی به شدت مختل می‌شود (۱). تعادل تغییر یافته بین اجزای سلولی و هومورال پاسخ ایمنی اکتسابی و تغییرات فنوتیپی نابه‌جای سلول‌های فعال، در نهایت منجر به التهاب مزمن و آسیب به ارگان‌های مختلف می‌شود (۱۶). زیرگروه‌های سلول‌های T که شامل سلول‌های T helper (Th1 و Th17) و سلول‌های T تنظیمی (T reg) می‌شوند از واسطه‌های اصلی در کنترل التهاب هستند که نقش مهمی در پاتوژنز SLE دارند.

پیش‌بینی شده که در SLE سلول‌های Th17 افزایش یافته (۱۷، ۱۸) و نسبت پاسخ Th17 / Th1 کنترل نمی‌شود (۱۹)؛ بنابراین، تولید IL-17 نقش مهمی در بیماری دارد (۲۰). فعالیت عملکردی و ارزیابی فراوانی Th17، Tc17 و سایر زیر مجموعه‌های T-cell نشان دهنده عدم تعادل سلول‌های T-cell در SLE است که ممکن است به پاسخ التهابی و پاتوژنز بیماری مربوط باشد (۲۱).

باور عمومی بر این استوار است که درمان‌های آینده باید به جای سایتوکاین‌های التهابی، پروفایل‌های Th1، Th2 و Th17 را هدف قرار دهند (۲۲). هدف یک رویکرد درمانی موفق باید احیای ناهنجاری‌های به وجودآمده در راه ایجاد بهبودی پایدار و جلوگیری از آسیب ارگان‌ها باشد. با این حال، درمان‌های حاضر از جمله گلوکوکورتیکوئیدها و داروهای ضد مالاریا عمدتا بر حذف علائم بالینی، مدیریت بیماری و نرسیدن به درمان مطلوب و کامل استواراست (۱، ۲).

ما قبلاً نشان دادیم که درمان با گلوکوکورتیکوئیدها اثرات مفید در تنظیم پاسخ Th1 با کنترل ترشح IFN-γ اعمال می‌کند که رابطه معکوسی با فعالیت بیماری دارد (۱۵). علاوه بر این، اعتقاد بر این است که درمان با گلوکوکورتیکوئید با کاهش تولید سایتوکین‌های عملکردی، می‌تواند پاسخ Th1 را نسبت به تنظیم ایمنی منحرف کند که به نفع بهبود بیماری است (۱۹). با این حال، گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است در تعدیل تولید IL-17، به ویژه در مقوله خود ایمنی موفق نباشند (۱۰).

مطالعات مختلف ادعا کرده‌اند که تولید IL-17 در بیماران SLE افزایش یافته و همچنین همبستگی معنی-داری با فعالیت بیماری دارد (۱۷، ۲۱). با این حال، در اکثر این گزارش‌ها بیماران مبتلا به SLE بر اساس دریافت گلوکوکورتیکوئیدها طبقه بندی نشده‌اند، در حالی که روش‌های روتین درمان ممکن است بر روی پاسخ Th17 تاثیرات متنوعی داشته باشد. در این مطالعه سطح پلاسمایی IL-17 را در بیماران SLE تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید و بیماران تازه تشخیص داده‌شده، اندازه‌گیری و به منظور تعریف تغییرات IL-17 در پاسخ به درمان‌های معمول گلوکوکورتیکوئیدی، با افراد طبیعی مقایسه شدند. ما نشان دادیم که IL-17 در بیماران تحت درمان در مقایسه با بیماران تازه تشخیص داده شده و افراد سالم بسیار بالاتر بود (شکل ۱).

علاوه بر این، میانگین غلظت IL-17 در بیمارانی که دوزهای بالایی از گلوکوکورتیکوئیدها را می-گرفتند به طور معنی‌داری بیشتر بود (جدول ۱). اگرچه مطابق با مطالعات قبلی IL-17 به عنوان یک سایتوکاین

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]

پیش التهابی در SLE بیش از حد بیان می‌شود (۲۳)، اما بیماران تحت درمان میزان بالایی از IL-17 را بیان می‌کنند که به نفع یک بهبودی (درمان) مطلوب و کامل نیست. با توجه به نقش غالب پاسخ Th17 در آسیب بافت (۲۴)، می‌توان ادعا کرد که بیان بیش از حد IL-17 در پاسخ به گلوکوکورتیکوئیدها ممکن است دلیل احتمالی بر این باشد که این روش‌های درمانی به اندازه‌ای که از آن‌ها انتظار می‌رود موفق نباشند.

به منظور درک بهتر تغییرات IL-17 در درمان با گلوکوکورتیکوئید در پاسخ ایمنی التهابی SLE، همبستگی سطح پلاسمایی IL-17 را با سطح بیان IFN-γ و IL-10 که قبلا اندازه‌گیری شده‌بودند (۱۵) مورد بررسی قرار دادیم. همبستگی معنی‌داری بین سطوح پلاسمایی IL-17 و IFN-γ و همبستگی معکوس بین IL-17 و IL-10 به عنوان دو سایتوکاین اصلی پیش و ضد التهابی وجود داشت (شکل A,B۳). علاوه بر این، ارتباط معنی‌داری بین نمره SLEDAI-2K و IL-17 دیده نشد (شکل ۲). اگر چه IL-17 با سایتوکاین‌های IL-10 و IFN-γ همبستگی معنی‌دار داشت، اما سطح آن نمی‌تواند شاخص مناسبی برای فعالیت بیماری باشد.

ما در مطالعه قبلی خود نشان‌دادیم که زیپر لوسین القا شده توسط گلوکوکورتیکوئید (GILZ) در اثر پاسخ به درمان در بیماران SLE به طور معنی‌داری بیش از حد بیان می‌شود (۱۵). GILZ یک تنظیم‌کننده رونویسی است که ممکن است در پاسخ‌های ایمنی نقش مهمی را از طرق مختلف ایفا کند (۲۵). همچنین، GILZ به عنوان یک مولکول درگیر در تمایز سلولهای T، به ویژه لنفوسیت‌هایT تنظیم‌کننده معرفی شده است (۲۶). در اینجا همبستگی معکوس بین سطح پلاسمایی IL-17 و بیان ژن GILZ MRNA را نشان دادیم (شکل C۳). در حالی که GILZ به عنوان یک مولکول درگیر در میانجی‌گری خواص ضد التهابی گلوکوکورتیکوئیدها معرفی شده‌است (۲۵، ۲۷)، همبستگی معکوس بین IL-17 و GILZ می‌تواند نشان‌دهنده اثر التهابی و غیر منتظره گلوکوکورتیکوئیدها بر پاسخ Th17 باشد.

نتیجه‌گیری

در حالی‌که تولید IL-17 نقش مهمی در پاتوژنز SLE دارد، سلول‌های Th17 افزایش یافته و نسبت پاسخ Th17 / Th1 به صورت غیرقابل کنترل می‌باشد. اگرچه تجویز گلوکوکورتیکوئیدها در کنترل بیماری سودمند است، اما در رسیدن به بهبودی کامل، استفاده از آن‌ها بحث برانگیز است.

در اینجا ما نشان دادیم که IL-17 در میان بیماران مبتلا به SLE تحت درمان در مقایسه با بیماران تازه تشخیص داده شده و افراد سالم، بیشتر و غلظت IL-17 نیز در میان بیماران دریافت‌کننده دوزهای بالای گلوکوکورتیکوئیدها بیشتر بود. با توجه به نقش IL-17 در آسیب بافتی و این واقعیت که گلوکوکورتیکوئیدها قادر به جلوگیری از آسیب ارگان‌ها در SLE نیستند، بیان بیش از حد IL-17 می‌تواند به عنوان یک دلیل اصلی برای این موضوع معرفی شود. با این حال، مطالعه‌های بیشتری باید انجام شود.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]

جدول ۱: تولید IL-17 و برخی تظاهرات بالینی بیماران لوپوس اریتماتوس سیستمیک

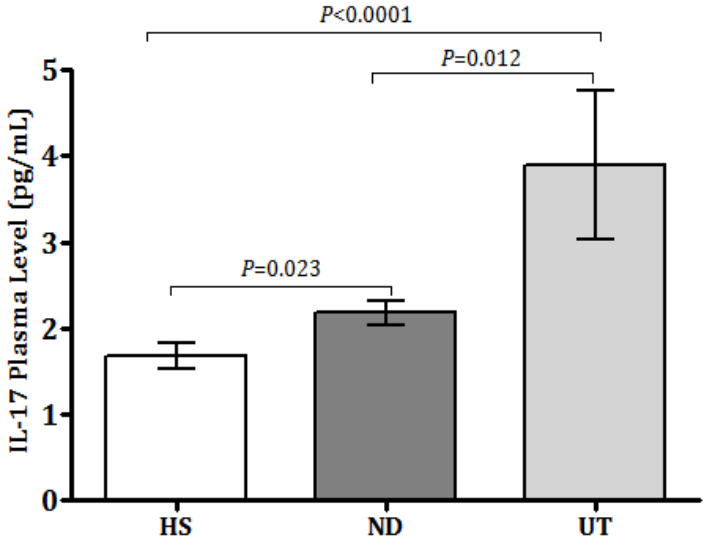
ویژگی (۴۰= فراوانی)	سطح پلاسمایی IL-17 (pg/mL) (میانگین ± خطای استاندارد)			
	مثبت	فراوانی	منفی	فراوانی
ریزش مو	3.27±0.64	15	1.87±0.12	25
	P-value=0.043*			
نفریت لوپوسی	2.88±0.49	6	1.99±0.15	34
	P-value=0.217			
راش پروانه‌ای	3.08±0.71	21	2.44±0.48	19
	P-value=0.592			
دوز بالای گلوکوکورتیکوئید	5.01±1.76	7	2.27±0.31	33
	P-value=0.049			

P.value> ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شد.

جدول ۲: آنالیز همبستگی بین سطح پلاسمایی IL-17 با ویژگی‌های بالینی و آزمایشگاهی بیماران

ویژگی	سطح پلاسمایی IL-17	
	r_s	P-value
تیتر Anti-dsDNA r (µM)	-0.1926	0.2339
گلبول‌های سفید (در هر میکرولیتر)	0.1963	0.2247
RF-IgG (µM)	-0.2832	0.0766
ESR	-0.1630	0.3148

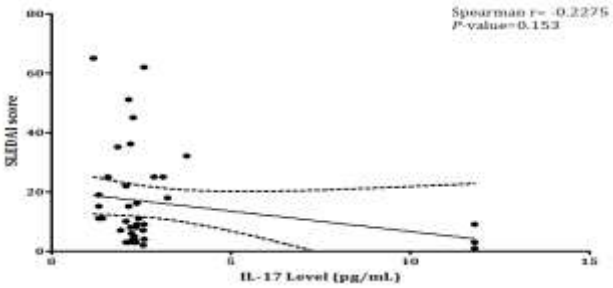
P.value> ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد. آزمون همبستگی Spearman



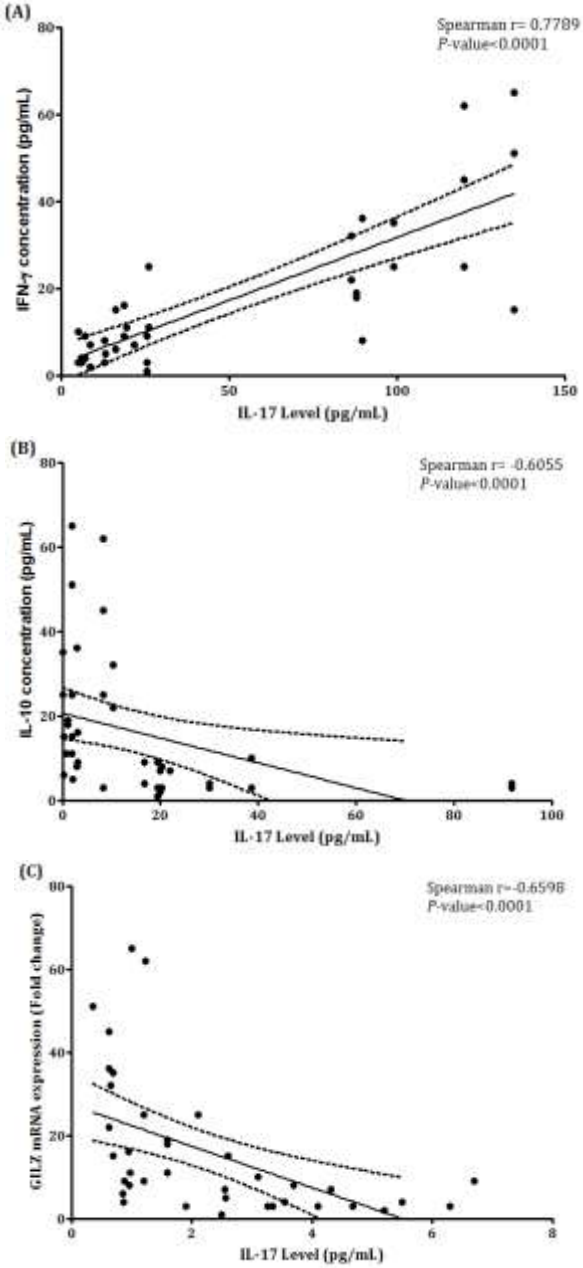
شکل ۱: مقایسه سطح پلاسمایی IL-17 در بیماران SLE و افراد نرمال: تمامی آزمایش‌ها بصورت ۳ بار تکرار انجام گرفته است. هر نمودار نشان‌دهنده میانگین غلظت و ± ضریب خطا می‌باشد. از آزمون Mannwhitney مقایسه صورت گرفت. ضریب P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار درنظر گرفته شده است.

SE: standard error; UT: Under treatment, ND: newly diagnosed, HS: healthy subjects.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]



شکل ۲: بررسی ارتباط و همبستگی میان سطح پلاسمایی IL-17 با امتیاز شدت بیماری SLEDAI-2K: با استفاده از آزمون همبستگی Spearman به صورت ۲ طرفه انجام شد. ضریب P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار درنظر گرفته شده است.



شکل ۳: بررسی ارتباط و همبستگی میان سطح پلاسمایی IL-17 با میزان IFN-γ، IL-10 و GILZ: با استفاده از آزمون همبستگی Spearman به صورت ۲ طرفه انجام شد. (A) ارتباط مستقیم IL-17 با غلظت IFN-γ (B) ارتباط معکوس IL-17 با با غلظت IL-10 و (C) ارتباط معکوس IL-17 با با غلظت GILZ mRNA. ضریب P کمتر از ۰/۰۵ از لحاظ آماری معنی‌دار درنظر گرفته شده است. نتایج مربوط به IFN-γ، IL-10 و GILZ منتج از مطالعه قبلی ما می‌باشد (۱۵).

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]

References

1- Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. Lancet. 2013 Aug 31;382(9894):809-18. PubMed PMID: 23972423.
2- Yildirim-Toruner C, Diamond B. Current and Novel Therapeutics in Treatment of SLE. The Journal of allergy and clinical immunology. 2011 Feb;127(2):303-14. PubMed PMID: 21281862.
3- Moghadam-Kia S, Werth VP. Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects. International journal of dermatology. 2010 Mar;49(3):239-48. PubMed PMID: 20465658.
4- Qayyum A, Nagy AAH. Immuno-histological changes in lupus nephritis in female patients: a four-year study. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2008;19(4):658.
5- Mak A, Kow NY. The Pathology of T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. J Immunol Res. 2014;2014:8.
6- Grondal G, Gunnarsson I, Ronnelid J, Rogberg S, Klareskog L, Lundberg I. Cytokine production, serum levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Clinical and experimental rheumatology. 2000 Sep-Oct;18(5):565-70. PubMed PMID: 11072595.
7- Theofilopoulos AN, Koundouris S, Kono DH, Lawson BR. The role of IFN-gamma in systemic lupus erythematosus: a challenge to the Th1/Th2 paradigm in autoimmunity. Arthritis research. 2001;3(3):136-41. PubMed PMID: 11299053.
8- Hashempour MR, Aryannia A, Mehrjerdian M, Baniaghil SS, Rezaie A, Alipoor R. The concentration of Interleukin-27 in the pleural fluid of patients with exudative pleural effusion and it s diagnostic value in differentiating between benign and malignant pleural effusion. Bali Medical Journal. 2018;7(1):205-9.
9- Pernis AB. Th17 cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Journal of internal medicine. 2009 Jun;265(6):644-52. PubMed PMID: 19493058. Epub 2009/06/06. eng.
10- Banuelos J, Shin S, Lu N. Distinct glucocorticoid sensitivity of Th17 cytokines in murine T hybridomas and primary cells (IRC11P.428). Journal of immunology. 2015;194(1 Supplement):197.10-.10.
11- Prado C, de Paz B, Gomez J, Lopez P, Rodriguez-Carrio J, Suarez A. Glucocorticoids enhance Th17/Th1 imbalance and signal transducer and activator of transcription 3 expression in systemic lupus erythematosus patients. Rheumatology. 2011 Oct;50(10):1794-801. PubMed PMID: 21750002. Epub 2011/07/14. eng.
12- Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis & rheumatology. 1997;40(9):1725-.
13- Touma Z, Urowitz MB, Gladman DD. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000 responder index-50 website. The Journal of rheumatology. 2013 May;40(5):733. PubMed PMID: 23637378.
14- General Assembly of the World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. The Journal of the American College of Dentists. 2014 Summer;81(3):14-8. PubMed PMID: 25951678.
15- Mohammadi S, Ebadpour MR, Sedighi S, Saeedi M, Memarian A. Glucocorticoid-induced leucine zipper expression is associated with response to treatment and immunoregulation in systemic lupus erythematosus. Clinical rheumatology. 2017 August 01;36(8):1765-72.
16- Solati K, Mousavi M. The efficacy of mindfulness-based cognitive therapy on general health in patients with systemic lupus erythematosus: A randomized controlled trial. Journal of Kerman University of Medical Sciences. 2015;22(5):499-509.
17- Yang J, Chu Y, Yang X, Gao D, Zhu L, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 2009 May;60(5):1472-83. PubMed PMID: 19404966. Epub 2009/05/01. eng.
18- El-Gwad ERA, Elshabacy FA, Abdul-Hafeez NA, Ameen SG. Expression of intracellular interleukin-17 in systemic lupus erythematosus patients. Benha Med J. 2016;33(1):14.
19- Shah K, Lee WW, Lee SH, Kim SH, Kang SW, Craft J, et al. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. Arthritis research & therapy. 2010;12(2):R53. PubMed PMID: 20334681. Pubmed Central PMCID: PMC2888202. Epub 2010/03/26. eng.
20- Pan Q, Gong L, Xiao H, Feng Y, Li L, Deng Z, et al. Basophil Activation-Dependent Autoantibody and Interleukin-17 Production Exacerbate Systemic Lupus Erythematosus. Frontiers in

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]

immunology. 2017;8:348. PubMed PMID: 28396669. Pubmed Central PMCID: PMC5366357. Epub 2017/04/12. eng.
21- Henriques A, Ines L, Couto M, Pedreiro S, Santos C, Magalhaes M, et al. Frequency and functional activity of Th17, Tc17 and other T-cell subsets in Systemic Lupus Erythematosus. Cellular immunology. 2010;264(1):97-103. PubMed PMID: 20553755. Epub 2010/06/18. eng.
22- Guimaraes PM, Scavuzzi BM, Stadtlober NP, Franchi Santos L, Lozovoy MAB, Iriyoda TMV, et al. Cytokines in systemic lupus erythematosus: far beyond Th1/Th2 dualism lupus: cytokine profiles. Immunology and cell biology. 2017 Oct;95(9):824-31. PubMed PMID: 28649995. Epub 2017/06/27. eng.
23- Raymond W, Ostli-Eilertsen G, Griffiths S, Nossent J. IL-17A levels in systemic lupus erythematosus associated with inflammatory markers and lower rates of malignancy and heart damage: Evidence for a dual role. European Journal of Rheumatology. 2017 Mar;4(1):29-35. PubMed PMID: 28293450.
24- Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell–mediated tissue damage. Nat Med. 2007;13(1):139-45.
25- Beaulieu E, Morand EF. Role of GILZ in immune regulation, glucocorticoid actions and rheumatoid arthritis. Nature reviews Rheumatology. 2011 Jun;7(6):340-8. PubMed PMID: 21556028.
26- Jones SA, Perera DN, Fan H, Russ BE, Harris J, Morand EF. GILZ regulates Th17 responses and restrains IL-17-mediated skin inflammation. Journal of autoimmunity. 2015 Jul;61:73-80. PubMed PMID: 26077873.
27- Hu X, Li WP, Meng C, Ivashkiv LB. Inhibition of IFN-gamma signaling by glucocorticoids. Journal of immunology. 2003 May 01;170(9):4833-9. PubMed PMID: 12707366.

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]

Original paper

The Association of Treatment with Glucocorticoids and IL-17 Production in Systemic Lupus Erythematosus Patients

Abstract

Background and Aim: Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease with chronic inflammatory immune response. Current therapies mostly rely on glucocorticoids which are accompanied by side-effects and mostly fail to achieve a favorable remission. Th17 subpopulation of T cells are increased in exacerbated SLE. IL-17 cytokine is also overexpressed. Although IL-17 is reported to be resistant to glucocorticoids in various disorders, we evaluated the plasma level of IL-17 in newly diagnosed and under-treatment SLE patients to understand the effect of glucocorticoids on Th17 response.

Material and Method: A total of 40 female SLE patients and 20 age- and sex- matched normal subjects were enrolled. IL-17 plasma level was measured using ELISA assay and analyzed with previously obtained IL-10, IFN-γ, and GILZ levels.

Results: It was revealed that IL-17 was overexpressed in under-treatment SLE patients. There was a significant correlation between IL-17 and IFN-γ. Significant reverse correlations were found between IL-17, IL-10, and GILZ levels. IL-17 was not significantly correlated with the disease activity.

Conclusion: According to the role of IL-17 in tissue injury and the fact that glucocorticoids are not successful in preventing organ damages in SLE, the overexpressed IL-17 despite therapies, could be introduced as an underlying reason.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, IL-17, Glucocorticoids, Pathogenesis, Organ damage

[Downloaded from zanko.muk.ac.ir on 2025-08-31]