



Iatreia

ISSN: 0121-0793

ISSN: 2011-7965

Universidad de Antioquia

Úsuga-Úsuga, Franky; García, Luis F.; Velásquez-Lopera, Margarita
COVID-19: perspectivas terapéuticas en IL-17/Th17**
Iatreia, vol. 35, núm. 1, 2022, Enero-Marzo, pp. 57-64
Universidad de Antioquia

DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.110>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180571097008>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH  redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto



ARTÍCULOS DE REVISIÓN

COVID-19: perspectivas terapéuticas en IL-17/Th17

Franky Úsuga-Úsuga¹, Luis F. García², Margarita Velásquez-Lopera³¹ Microbiólogo y Bioanalista, Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.² Profesor emérito, Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.³ Docente, Directora Centro de Investigaciones Dermatológicas CIDERM, Jefe Sección de Dermatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

*Betacoronavirus**COVID-19**Inflamación**Interleucina-17**Terapia*

KEY WORDS

*Betacoronavirus**COVID-19**Inflammation**Interleukin-17**Therapy***Recibido:** octubre 6 del 2020**Aceptado:** enero 26 del 2021

Correspondencia:

Margarita Velásquez Lopera

margarita.velasquez@udea.edu.co

Las células T helper-17 (Th17) y la interleuquina (IL) IL-17 desempeñan funciones biológicas relacionadas con la protección contra infecciones por bacterias extracelulares y hongos. En algunas enfermedades inflamatorias y autoinmunes hay una secreción persistente y estas participan en su patogénesis. Recientemente, se ha postulado la participación de las respuestas IL-17/Th17 en la patogénesis de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El objetivo de esta revisión es resumir la evidencia del papel de la IL-17/Th17 en la inmunopatogénesis del COVID-19, como sustento de la posible utilización de los inhibidores de IL-17 en el manejo terapéutico de esta infección.

Cómo citar: Úsuga-Úsuga F, García LF, Velásquez-Lopera M. COVID-19: perspectivas terapéuticas en IL-17/Th17. Iatreia. 2022 Ene-Mar;35(1):57-64. DOI 10.17533/udea.iatreia.110.

SUMMARY

COVID-19: a perspective focus on IL-17/Th17

Interleukin 17 (IL-17)-producing helper T cells (Th17) and IL-17 play an important role in the defense against extracellular bacteria and fungi; however, persistent secretion of IL-17 is also an important component in the pathogenesis of many inflammatory and autoimmune diseases. Recent evidence suggests that Th17 cells and IL-17 are also involved in the immunopathogenesis of COVID-19. This review summarizes the evidence related with the role of Th17/IL-17 in severe COVID-19, which support the possible use of IL-17/IL-17R inhibitors in the treatment of this infection.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por la infección del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS CoV-2), ha sido declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y representa un grave problema de salud pública en el mundo (1). Para el 12 de enero del 2021 se han registrado 91.298.760 casos, de los cuales 1.954.383 han fallecido (2).

El espectro del COVID-19 es amplio, pudiéndose presentar infección asintomática o leve en el 80 % de los casos (3,4), el 15 % progresa a enfermedad moderada con síntomas como fiebre, tos, fatiga, mialgia y disnea, entre otros; el 5 % de los casos avanza a formas graves que pueden llevar incluso a la muerte (4). Los casos de COVID-19 graves se acompañan de una reacción inmune excesiva, caracterizada por hiperinflamación debida al síndrome de liberación de citoquinas proinflamatorias (CRS, *cytokine release syndrome*) con niveles plasmáticos aumentados de interleuquinas (IL) IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), insuficiencia pulmonar, endotelitis, coagulación intravascular diseminada y, eventualmente, falla multiorgánica (5,6). Se ha propuesto que, además de las citoquinas proinflamatorias mencionadas, en el COVID-19 las respuestas de tipo IL-17/Th17 también participan en la desregulación inflamatoria con una polarización aberrante de la IL-17 que conllevaría al incremento en la severidad de la enfermedad (7-14). Una de las estrategias terapéuticas para el manejo de los estados avanzados del COVID-19 es la inmunomodulación negativa de citoquinas proinflamatorias (4) y, en este sentido, el bloqueo de IL-17/Th17 podría ser importante para disminuir la inflamación sistémica (7-12,14).

Descripción general de la respuesta IL-17/Th17

Las células T helper-17 (Th17) y la IL-17 desempeñan un papel central en la defensa contra las infecciones causadas por bacterias extracelulares y hongos (15). Sin embargo, en enfermedades inflamatorias y autoinmunes como la psoriasis, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y las enfermedades inflamatorias del intestino, entre otras, hay secreción aumentada y persistente (16).

Las células Th17 son un subgrupo de linfocitos T CD4⁺, su diferenciación en humanos es inducida por un entorno inflamatorio de IL-6, IL-1 β , IL-21 e IL-23 (17,18), mientras que el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) parece tener un papel dual entre las células Th17 y las T reguladoras (Tregs) (18). El linaje Th17 está regulado por factores de transcripción específicos como ROR γ t y STAT3, que dirigen la transcripción de genes que codifican la producción de citoquinas de una familia de seis miembros (IL-17A a IL-17F), entre las cuales IL-17A (IL-17) es la más representativa (18-20). En determinadas circunstancias, la IL-17 también puede ser producida por otras células como los neutrófilos, linfocitos T citotóxicos (Tc17) linfocitos T $\gamma\delta$, las células T natural killer (NKT) y las linfoides innatas del grupo 3 (ILC3) (21,22). El receptor de las IL-17A e IL-17F está formado por las subunidades IL-17RA e IL-17RC y se expresa en una variedad de células como fibroblastos, células endoteliales, células epiteliales, tejidos hematopoyéticos y células del músculo liso de las vías respiratorias (19,23). La unión de IL-17 a su receptor induce la producción de citoquinas y mediadores proinflamatorios como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-22, IL-23, TNF- α , factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de granulocitos (G-CSF), prostaglandina E2 (PGE2), metaloproteinasas de matriz extracelular, óxido nítrico y quimioquinas (CXCL1, CXCL2, CXCL10, CCL2, CCL7 y CCL20) que median procesos claves como la activación, el reclutamiento de neutrófilos y células Th17 a los sitios de inflamación promoviendo el daño tisular (19,24,25) (Figura 1).

Posibles mecanismos de IL-17/Th17 en el SDRA

El potente papel inflamatorio de la IL-17 está sinérgicamente relacionado con la acción de otras citoquinas inflamatorias y la capacidad de reclutar células inmunes (26). La expresión ubicua de su receptor (IL-17RA) posibilita que un gran número de células puedan responder al efecto de esta citoquina (27). No obstante, la expresión de las cadenas complementarias del heterodímero (IL-17RB, IL-17RC, IL-17RE) parece ser restringida a compartimientos de células inmunes y no inmunes (28), con actividad y señalización específica que depende del tejido (29). Aunque se han estudiado los efectos que son dependientes de

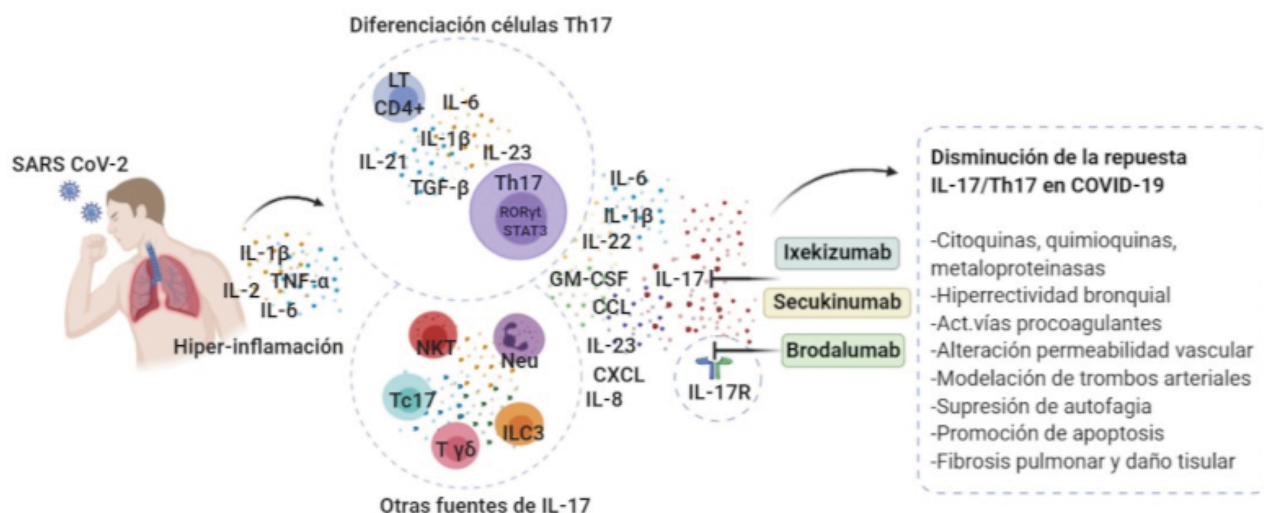


Figura 1. La infección por SARS CoV-2 causa hiper-inflamación y aumento de mediadores como IL-1 β , IL-6 y TNF- α en los casos de COVID-19 grave.

El microambiente proinflamatorio es propicio para que se induzca la diferenciación de las células Th17; adicionalmente, IL-17 también puede ser secretada por otras células perpetuando la inflamación. El bloqueo de la IL-17 y/o su receptor (IL-17R) por anticuerpos monoclonales (mAb) puede reducir la respuesta de tipo IL-17/Th17 en COVID-19.

Fuente: creación propia en Biorender.com

la IL-17 en las células inmunes como los linfocitos B y las células presentadoras de antígeno (APC), la expresión diferencial de las cadenas del receptor es aún un tema en discusión, subyacente en funciones biológicas divergentes (28).

En el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la evidencia apunta a la activación de cascadas proinflamatorias con algunos mediadores aún desconocidos; se ha identificado que la IL-17 está implicada en las enfermedades pulmonares inflamatorias y, particularmente, se asocia con la activación e infiltración de neutrófilos en el tejido pulmonar. Su carencia conlleva a una susceptibilidad aumentada de patógenos bacterianos, pero su producción excesiva culmina en la enfermedad autoinmune pulmonar (30).

En el SDRA, infección respiratoria grave e insuficiencia respiratoria, se evidencia una relación entre los niveles de IL-17 alveolar, el daño pulmonar, la gravedad de la enfermedad y el estado de disfunción orgánica (7,31). La señalización mediada por la IL-17 participa en los

procesos claves en la fibrosis pulmonar, mediante la activación directa de los fibroblastos y de señales procoagulantes que estimulan la fibrogénesis (32). Es posible que la IL-17 induzca fibrosis al promover la síntesis, secreción de colágeno y transición del epitelio mesenquimal de las células epiteliales; además, se ha demostrado que IL-17 puede suprimir mecanismos que regulan la fibrosis pulmonar, como la autofagia de las células epiteliales, (33) y promover la apoptosis de las células del epitelio alveolar (9). La IL-17 también puede modular la formación de trombos arteriales (11) y directamente actuar sobre el músculo liso y el epitelio respiratorio, induciendo hiperreactividad bronquial (34).

Se ha descrito también que la IL-17, en asocio con la IL-12, ejercen una regulación positiva en la expresión de ARNm de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células epiteliales respiratorias de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y COVID-19 grave (35) (Figura 1).

Evidencia de IL-17/Th17 en la inmunopatogénesis de COVID-19

Varios estudios han reportado un aumento en los niveles plasmáticos de IL-17 en los casos de COVID-19 grave (35-44). Tras un seguimiento de 4 semanas a los casos leves y graves, se encontraron altos niveles séricos de IL-17 y otras citoquinas como IL-6, IL-12, IL-1 β , interferón gamma (IFN- γ) e IL-27 en los casos graves, principalmente en la etapa tardía (39). En consecuencia, se ha propuesto que los niveles séricos elevados de IL-1 β y TNF- α , observados en pacientes con COVID-19 que ingresaron a unidad de cuidados intensivos (UCI), pueden ser consecuencia de una respuesta de tipo Th17 que, en conjunto, altera la permeabilidad vascular (25).

Los linfocitos Th17, entre otros grupos celulares, permanecen activados en pacientes con COVID-19 grave, con un aumento de IL-17 y de su receptor IL-17RA (36). Se ha demostrado que los pacientes con COVID-19 grave que requirieron de ingreso a UCI tenían, entre otras alteraciones inmunológicas, un aumento en los marcadores activación y senescencia de las subpoblaciones de células T (45), así como niveles incrementados de IL-17, comparados con pacientes con infecciones no graves y controles sanos (43-45). Algunos de estos hallazgos se acompañaron de una mayor producción de IL-17 *in vitro* (13,45).

El análisis de la sangre periférica y las biopsias post mortem de un paciente con COVID-19 también evidenció un aumento en la frecuencia de células Th17 (CD4⁺ CCR6⁺) que explicaría en parte, el grave estado de enfermedad en el paciente (46). La carga viral de SARS CoV-2 se ha asociado positivamente con los niveles de IL-17 y otras citoquinas proinflamatorias (37), entre ellas la IL-6. También se ha correlacionado positivamente con las células Th17, la proteína C reactiva y el fibrinógeno (47). Se ha propuesto que la IL-17 pudiera considerarse un potencial biomarcador asociado con la lesión pulmonar por su fuerte correlación con la puntuación de Murray (12,37).

Particularmente, los factores de riesgo y comorbilidades que se asocian con la infección por el SARS CoV-2 y la mortalidad por COVID-19, tales como sexo masculino, edad > 65 años, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y miocarditis (48,49), también tienen una mayor respuesta o señalización de tipo IL-17/Th17 (7,12,34).

Asimismo, en el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C, *multisystem inflammatory syndrome in children*), relacionado con la infección por SARS-CoV-2, también se han observado altos niveles de IL-17 en la fase aguda (50,51). Si bien en uno de los estudios se encontró que la elevación de IL-17 con otras citoquinas y quimioquinas (CD40, IL-6, CXCL5, CXCL11, CXCL1 y CXCL6) parece distinguir a los pacientes con MIS-C de los pacientes pediátricos con COVID-19, gran parte de la fisiopatología del MIS-C es desconocida hasta el momento (51).

En conjunto, estas evidencias sustentan que el bloqueo de la IL-17 podría ser considerada como un objetivo terapéutico en el COVID-19 (45).

Opciones y perspectivas terapéuticas

Dado que no existe un tratamiento específico para el COVID-19 (52) y que los casos graves exhiben un CRS con notable aumento de IL-17 y otras citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , IFN- γ , proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), proteína 10 inducida por interferón γ (IP-10), IL-10, proteína C reactiva, CXCL10, dímero D y ferritina) con efectos proinflamatorios como la migración de neutrófilos y monocitos, la activación de cascadas de señalización de citoquinas y quimioquinas, y la conducción al SDRA (14,53); la utilización de inhibidores de IL-17 podría ser una herramienta adicional para el control temprano del CRS, a su vez que aumentaría la respuesta antiviral de tipo IFN-I, que también se ve afectada por la función proviral de la IL-17 (8).

En relación con esto último, también se ha planteado un enfoque alternativo de la terapia anti-IL-17 en los pacientes con COVID-19 y cáncer de pulmón; la IL-6 e IL-17 en sinergia promueven el daño pulmonar y la persistencia viral, inhibiendo la apoptosis de las células infectadas; adicionalmente, IL-17 estimula la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en las líneas celulares cancerosas y regula positivamente la secreción de quimioquinas proangiogénicas (CXCL-1-5-6-8) (54,55). Por su parte, en pacientes con psoriasis se demostró que la terapia anti-IL-17 regula negativamente la expresión de ARNm de ACE2 en la piel. Esto podría significar una reducción del riesgo de COVID-19. No obstante, se necesitan más estudios en este campo (56).

Los inhibidores de IL-17 disminuyen los efectos de IL-6 y TNF- α , ofreciendo un mayor espectro terapéutico para el CRS en el COVID-19 (10); no obstante, la consideración de su uso en primera línea y en pacientes con estado clínico grave, o grave en etapa tardía, está por determinarse. Al momento, están disponibles brodalumab, anticuerpo monoclonal (mAb) humano inmunoglobulina G (IgG2) con unión a la subunidad A del receptor de IL-17 (IL-17RA), su bloqueo permite inhibir el efecto biológico de IL-17A, IL-17C, IL-17F y otras isoformas (57); secukinumab, mAb IgG1 anti-IL-17A (58) e ixekizumab, mAb IgG4 anti-IL-17A e IL-17A/F (59), aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) para uso en enfermedades como la psoriasis, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante (7,58). Estos tres biológicos se administran

mediante inyección subcutánea (58), que permite utilizarlos conjuntamente con otros medicamentos que hasta ahora han demostrado cierta eficacia, o en pacientes con ventilación asistida. Secukinumab e ixekizumab tienen un tiempo de acción rápido, buena tolerabilidad, alta eficacia y un perfil de seguridad documentado que no incluye la linfopenia, la cual se ha informado en pacientes con COVID-19 (10).

Aunque los estudios con medicamentos antivirales han arrojado resultados discrepantes (60), falta por conocerse los de un ensayo clínico controlado y aleatorizado que utilizó Ixekizumab combinado con terapia antiviral para pacientes con COVID-19 (61). Actualmente, algunos de estos inhibidores de IL-17 ya están siendo estudiados para el tratamiento del COVID-19 (Tabla 1).

Tabla 1. Ensayos clínicos registrados con inhibidores de IL-17 para COVID-19 (hasta el 20 de diciembre de 2020)

País	Nº de registro	Título	Anti-IL-17	n
China	ChiCTR2000030703	Un ensayo clínico aleatorizado, ciego, controlado y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de Ixekizumab combinado con medicamentos antivirales convencionales en pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus (COVID-19)	Ixekizumab	40
Rusia	NCT04403243	Colchicina versus Ruxolitinib y Secukinumab en un ensayo abierto prospectivo aleatorizado (COLORIT)	Secukinumab	70
Brasil	RBR-5vpyh4	Uso de Anti-IL-17 en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) asociado con COVID-19	Secukinumab	50

Fuente: creación propia. Adaptado de: Chinese Clinical Trials Register; Clinical Trials-National Institutes of Health (NIH); Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

CONCLUSIONES

En conclusión, la inmunopatogénesis del COVID-19 es considerablemente compleja y la participación de una respuesta inmune de tipo IL-17/Th17 ha sido parcialmente documentada. La evidencia disponible hasta el momento apuntaría a que el bloqueo de IL-17 podría disminuir e incluso revertir la inflamación y la fibrosis pulmonar en los casos graves. Serán necesarias investigaciones adicionales que permitan dilucidar la participación de IL-17/Th17 en la inmunopatogénesis del COVID-19 en los diferentes estados de la enfermedad y grupos etarios. Un buen punto de partida de investigación a corto plazo sería la exploración de casos de pacientes con infección por COVID-19 que usan anti-IL-17 como terapia para diferentes

enfermedades inflamatorias y autoinmunes; además, se hacen necesarios ensayos clínicos que determinen la eficacia y la seguridad de la modulación de esta vía como parte del tratamiento de la enfermedad.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno por declarar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. DOI 10.3390/v12040372.

2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University; 2020 [citado 2021 enero 12]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441. DOI 10.3389 / fimmu.2020.01441.
4. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1708. DOI 10.3389 / fimmu.2020.01708.
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7. DOI 10.1016 / j.healun.2020.03.012.
6. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128. DOI 10.1056/NEJ-Moa2015432.
7. Orlov M, Wander PA-O, Morrell ED, Mikacenic C, Wurfel MM. A Case for Targeting Th17 Cells and IL-17A in SARS-CoV-2 Infections. *J Immunol.* 2020; 205 (4) 892-98. DOI 10.4049/jimmunol.2000554.
8. Wiche Salinas TR, Zheng B, Routy J-P, Ancuta P. Targeting the interleukin-17 pathway to prevent acute respiratory distress syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Respirology.* 2020; 25: 797-99. DOI 10.1111/resp.13875.
9. Mendoza VMM. Interleukin-17: A potential therapeutic target in COVID-19. *J Infect.* 2020;81(2):e136-e138. DOI 10.1016/j.jinf.2020.05.072.
10. Bulat V, Situm M, Azdajic MD, Likic R. Potential role of IL-17 blocking agents in the treatment of severe COVID-19? *Br J Clin Pharmacol.* 2020. DOI 10.1111/bcp.14437.
11. Raucci F, Mansour AA, Casillo GM, Saviano A, Caso F, Scarpa R, et al. Interleukin-17A (IL-17A), a key molecule of innate and adaptive immunity, and its potential involvement in COVID-19-related thrombotic and vascular mechanisms. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102572. DOI 10.1016/j.autrev.2020.102572.
12. Pacha O, Sallman MA, Evans SE. COVID-19: a case for inhibiting IL-17? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):345-46. DOI 10.1038/s41577-020-0328-z.
13. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NMA, Endeman H, et al. Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Immunol.* 2020;5(48):eabd2071. DOI 10.1126/sciimmunol.abd2071.
14. Shibabaw T. Inflammatory Cytokine: IL-17A Signaling Pathway in Patients Present with COVID-19 and Current Treatment Strategy. *J Inflamm Res.* 2020;13:673-680. DOI 10.2147/JIR.S278335.
15. Aujla SJ, Dubin PJ, Kolls JK. Th17 cells and mucosal host defense. *Semin Immunol.* 2007;19(6):377-82. DOI 10.1016/j.smim.2007.10.009.
16. Chen K, Kolls JK. Interleukin-17A (IL17A). *Gene.* 2017;614:8-14. DOI 10.1016/j.gene.2017.01.016.
17. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev.* 2008;223:87-113. DOI 10.1111/j.1600-065X.2008.00628.x.
18. Ivanov II, Zhou L, Littman DR. Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin Immunol.* 2007;19(6):409-17. DOI 10.1016/j.smim.2007.10.011.
19. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J, 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:986789. DOI 10.1155/2013/986789.
20. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, et al. IL-6 programs TH-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol.* 2007;8(9):967-74. DOI 10.1038/ni1488.
21. Capone A, Volpe E. Transcriptional Regulators of T Helper 17 Cell Differentiation in Health and Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2020;11:348. DOI 10.3389 / fimmu.2020.00348.
22. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(7):479-89. DOI 10.1038/nri2800.
23. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-17. DOI 10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
24. Maddur MS, Miossec P, Fau - Kaveri SV, Kaveri SV, Fau - Bayry J, Bayry J. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol.* 2012;181(1):8-18. DOI 10.1016/j.ajpath.2012.03.044.

25. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):368-70. DOI 10.1016/j.jmii.2020.03.005.
26. Ruiz de Morales IMG, Puig L, Daudén E, Cañete JD, Pablos JL, Martín AO, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: An updated review of the evidence focusing in controversies. *Autoimmun Rev.* 2020;19(1):102429. DOI 10.1016/j.autrev.2019.102429.
27. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010;129(3):311-21. DOI 10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x.
28. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 Family Cytokines: Signaling Mechanisms, Biological Activities, and Therapeutic Implications. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(4):a028522. DOI 10.1101/cshperspect.a028522.
29. Nirula A, Nilsen J, Klekotka P, Kricorian G, Erondur N, Towne JE, et al. Effect of IL-17 receptor A blockade with brodalumab in inflammatory diseases. *Rheumatology.* 2016;55(suppl_2):ii43-ii55. DOI 10.1093/rheumatology/kew346.
30. Holloway TL, Rani M, Cap AP, Stewart RM, Schwacha MG. The association between the Th-17 immune response and pulmonary complications in a trauma ICU population. *Cytokine.* 2015;76(2):328-33. DOI 10.1016/j.cyt.2015.09.003.
31. Mikacenic C, Hansen EE, Radella F, Gharib SA, Stapleton RD, Wurfel MM. Interleukin-17A Is Associated With Alveolar Inflammation and Poor Outcomes in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016;44(3):496-02. DOI 10.1097/CCM.0000000000001409.
32. Piaserico S, Meneguzzo A, Messina F. REPLY TO: Interleukin-17: a potential therapeutic target in COVID-19. *J Infect.* 2020;81(3):e37-e38. DOI 10.1016/j.jinf.2020.06.063.
33. Gurczynski SJ, Moore BB. IL-17 in the lung: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018;314(1):L6-L16. DOI 10.1152/ajplung.00344.2017.
34. Leija-Martínez JJ, Huang F, Del-Río-Navarro BE, Sánchez-Muñoz F, Muñoz-Hernández O, Giacomani-Martínez A, et al. IL-17A and TNF- α as potential biomarkers for acute respiratory distress syndrome and mortality in patients with obesity and COVID-19. *Medical Hypotheses.* 2020;144:109935. DOI 10.1016/j.mehy.2020.109935.
35. Sabioni L, De Lorenzo A, Lamas C, Muccillo F, Castro-Faria-Neto HC, Estado V, et al. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvasc Res.* 2020;134:104119. DOI 10.1016/j.mvr.2020.104119.
36. Cacciapuoti S, De Rosa A, Gelzo M, Megna M, Raia M, Pinchera B, et al. Immunocytometric analysis of COVID patients: A contribution to personalized therapy? *Life Sci.* 2020;261:118355. DOI 10.1016/j.lfs.2020.118355.
37. Liu Y, Zhang C, Huang F, Yang Y, Wang F, Yuan J, et al. Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):1003-11. DOI 10.1093/nsr/nwaa037.
38. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-06. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
39. Zhao Y, Qin L, Zhang P, Li K, Liang L, Sun J, et al. Longitudinal COVID-19 profiling associates IL-1RA and IL-10 with disease severity and RANTES with mild disease. *JCI Insight.* 2020;5(13):e139834. DOI 10.1172/jci.insight.139834.
40. Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, et al. Serum Cytokine and Chemokine Profile in Relation to the Severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Infect Dis.* 2020;222(5):746-54. DOI 10.1093/infdis/jiaa363.
41. Qi D, Yan X, Tang X, Peng J, Yu Q, Feng L, et al. Epidemiological and clinical features of 2019-nCoV acute respiratory disease cases in Chongqing municipality, China: a retrospective, descriptive, multiple-center study. *medRxiv.* 2020:2020.03.01.20029397. DOI 10.1101/2020.03.01.20029397.
42. Zhang h, wang x, fu z, luo m, zhang z, zhang k, et al. Potential Factors for Prediction of Disease Severity of COVID-19 Patients. *medRxiv.* 2020:2020.03.20.20039818. DOI 10.1101/2020.03.20.20039818.
43. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* 2020;584(7821):463-9. DOI 10.1038/s41586-020-2588-y.

44. Sadeghi A, Tahmasebi S, Mahmood A, Kuznetsova M, Valizadeh H, Taghizadieh A, et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls. *J Cell Physiol.* 2020;1-11. DOI 10.1002/jcp.30047.
45. De Biasi S, Meschiari M, Gibellini L, Bellinazzi C, Borella R, Fidanza L, et al. Marked T cell activation, senescence, exhaustion and skewing towards TH17 in patients with COVID-19 pneumonia. *Nat Commun.* 2020;11(1):3434. DOI 10.1038/s41467-020-17292-4.
46. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-22. DOI 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
47. Gutiérrez-Bautista JF, Rodríguez-Nicolas A, Rosales-Castillo A, Jiménez P, Garrido F, Anderson P, et al. Negative Clinical Evolution in COVID-19 Patients Is Frequently Accompanied With an Increased Proportion of Undifferentiated Th Cells and a Strong Underrepresentation of the Th1 Subset. *Front Immunol.* 2020;11:596553. DOI 10.3389/fimmu.2020.596553.
48. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-e25. DOI 10.1016/j.jinf.2020.04.021.
49. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid Chronic Diseases and Acute Organ Injuries Are Strongly Correlated with Disease Severity and Mortality among COVID-19 Patients: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Research (Wash D C).* 2020;2020:2402961. DOI 10.34133/2020/2402961.
50. Carter MJ, Fish M, Jennings A, Doores KJ, Wellman P, Seow J, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2020;(11):1701-7. DOI 10.1038/s41591-020-1054-6.
51. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, Lepow L, Amanat F, Krammer F, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *medRxiv.* 2020.07.04.20142752. DOI 10.1101/2020.07.04.2014275.
52. Jean S-S, Lee P-I, Hsueh P-R. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(3):436-43. DOI 10.1016/j.jmii.2020.03.034.
53. Pasirja R, Naime M. The deregulated immune reaction and cytokines release storm (CRS) in COVID-19 disease. *Int Immunopharmacol.* 2020;90:107225. DOI 10.1016/j.intimp.2020.107225.
54. Allegra A, Pioggia G, Tonacci A, Musolino C, Gangemi S. Cancer and SARS-CoV-2 Infection: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Cancers.* 2020;12(6):1581. DOI 10.3390/cancers12061581.
55. Cafarotti S. Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 Infection and Patients With Lung Cancer: The Potential Role of Interleukin-17 Target Therapy. *J Thorac Oncol.* 2020;15(7):e101-e3. DOI 10.1016/j.jtho.2020.04.015.
56. Xu Q, Chen L, Li X, Zheng J. If skin is a potential host of SARS-CoV-2, IL-17 antibody could reduce the risk of COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* 2020;S0190-9622(20)32905-4. DOI 10.1016/j.jaad.2020.10.084.
57. Frieder J, Kivelevitch D, Haugh I, Watson I, Menter A. Anti-IL-23 and Anti-IL-17 Biologic Agents for the Treatment of Immune-Mediated Inflammatory Conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(1):88-101. DOI 10.1002/cpt.893.
58. Ly K, Smith MP, Thibodeaux Q, Reddy V, Liao W, Bhutani T. Anti IL-17 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(11):1185-94. DOI 10.1080/1744666X.2020.1679625.
59. O'Rielly DD, Rahman P. A review of ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(12):993-1002. DOI 10.1080/1744666X.2018.1540931.
60. Jomah S, Asdaq SMB, Al-Yamani MJ. Clinical efficacy of antivirals against novel coronavirus (COVID-19): A review. *J Infect Public Health.* 2020;13(9):1187-95. DOI 10.1016/j.jiph.2020.07.013.
61. Liu P, Huang Z, Yin M, Liu C, Chen X, Pan P, et al. Safety and Efficacy of Ixekizumab and Antiviral Treatment for Patients with COVID-19: A structured summary of a study protocol for a Pilot Randomized Controlled Trial. *Trials.* 2020;21(1):999. DOI 10.1186/s13063-020-04925-8.

