

## INVESTIGAREA VALORILOR SERICE ALE IL-17 LA PACIENȚII CU SCLERODERMIE SISTEMICĂ ȘI MORFEE

### SEROLOGICAL VALUES OF IL-17 IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS AND MORPHEA

ALECU MIHAIL\*, \*\*, GABRIELA COMAN\*, OANA COMAN\*, \*\*\*, IONICA RĂDULESCU\*\*,  
ALINA MUȘETESCU\*, \*\*, MARIA GRIGORE\*

#### Rezumat

În patogenia sclerodermiei sunt implicate anomalii vasculare, alterarea sclerotică a pielii și modificări autoimune.

IL-17 este o citokină produsă de limfocitele Th 17 cu puternic rol proinflamator dar și cu acțiune asupra fibroblastelor.

În studiul nostru am investigat prin tehnici imunoenzimatică, valorile serice ale IL-17 la un lot de 24 de pacienți dintre care 6 pacienți cu scleroză sistemică limitată la piele (SSLP) și 18 pacienți cu morfee. De asemenea au fost investigate valorile serice ale citokinelor IL-2, TNF, IL-4, IL-10 ca și ANA, anticorpii anti centromer și anti topoizomerază.

Rezultatele au arătat valori crescute ale IL-17 în toate cazurile de sclerodermie limitată la piele și în 9 cazuri de morfee.

Creșterea valorilor serice ale IL-17 s-a făcut în contextul creșterii valorilor celorlalte citokine investigate.

Rezultatele obținute sugerează rolul IL-17 în patogenia sclerodermiei dar și în posibilul dezechilibru al activității limfocitelor Th17.

**Cuvinte cheie:** sclerodermie sistemică limitată la piele, morfee, interleukina 17.

Intrat în redacție: 4.07.2013

Acceptat: 2.09.2013

#### Summary

Scleroderma pathogenesis involves vascular abnormalities, sclerotic alteration of skin and autoimmune changes.

IL-17 is a cytokine produced by lymphocytes Th 17 with strong pro inflammatory role but also with action on fibroblasts.

In our study we investigated, by enzyme immunoassay, serum levels of IL-17 in a batch of 24 patients, 6 patients with limited cutaneous systemic sclerosis (LCSS) and 18 patients with morphea. Also investigated were the values of serum cytokines IL-2, TNF, IL-4, IL-10, the anti centromer antibodies and anti-topoisomerase antibodies.

The results showed elevated IL-17 levels in all cases of limited cutaneous systemic sclerosis, and in 9 cases of morphea.

Increased serum values of IL-17 were obtained in the context of other investigated cytokines growth.

**Key words:** limited cutaneous systemic sclerosis, morphea, interleukine 17.

Received: 4.04.2013

Accepted: 2.09.2013

\* Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale Dr. Victor Babeș, București.

Clinical Hospital for Infectious and Tropical Diseases Dr. Victor Babes, Bucharest.

\*\* Universitatea Titu Maiorescu, Facultatea de Medicină, București.

Titu Maiorescu University, Faculty of Medicine, Bucharest.

\*\*\* Universitatea de Medicină Carol Davila, București.

Carol Davila Medicine University, Bucharest.

Cele mai multe definiții ale sclerodermiei sistemice au ca element central alterarea sclerotică a pielii și a organelor interne (tractul digestiv, pulmonar, inimă).

Asociate acestui aspect, sunt alterările vasculare și anomaliile celulare și umorale ale sistemului imun.

Astfel, în patogenia sclerodermiei sistemice sunt implicate trei tipuri de celule a căror activitate este perturbată realizând în ansamblu mecanismele patologice ale sclerodermiei [1].

Celulele endoteliale par a fi primele care sunt afectate realizând o vasculopatie funcțională și structurală. S-au evidențiat la microscopie optică/ electronică numeroase alterări ale endoteliului vascular (edem interstițial, alterări ale membranelor, balonizări ale celulelor endoteliale). S-au evidențiat și anticorpi anti celule endoteliale (prezente în 22-86%) din pacienții cu sclerodermie care contribuie la alterarea vasculară, cresc expresia moleculelor de adeziune pe celulele endoteliale, recrutează limfocitele T și B și macrofagele. De asemenea s-au evidențiat anticorpi antireceptori PDGF ca și anticorpi anti fibrilina [2,3,4].

Triggerul pentru afectarea vasculară pare să fie citomegalovirusul, parvovirusul B-19 și în mai mică măsură, *Borelia burgdorferi* prin reacții încrucișate între proteinele virale și proteinele de pe suprafața celulelor endoteliale.

În leziunile de sclerodermie s-a pus în evidență un infiltrat de tip inflamator cronic în care predomină limfocitele T (CD4+) dar sunt prezente și macrofagele, limfocitele B și monocitele [5].

Urmărindu-se subpopulațiile de limfocite T, Th1 și Th2 în sclerodermie dar și în alte afecțiuni s-a evidențiat un dezechilibru între limfocitele Th1 (producătoare de citokine IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$ , GM-CSF, IL-23, IL-12) și Th2 producătoare de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 în sensul că limfocitele Th2 producătoare de citokine cu caracter proinflamator sunt în exces [6].

În afară de aceste subpopulații „clasice” ale limfocitelor T care prezintă perturbări în diferite afecțiuni inclusiv sclerodermie s-au semnalat perturbări și ale altor subpopulații de limfocite T cum ar fi limfocitele T reglatoare CD4+CD25+Foxp3+ și ale limfocitelor CD17. Limfocitele CD4+CD25+Foxp3+ aparțin

Most definitions of systemic sclerosis have as their central element, sclerotic alteration of skin and of the internal organs (digestive tract, lung, heart).

Associated with this aspect are vascular alterations and cellular and humoral deficiencies of the immune system.

Thus, in the pathogenesis of systemic sclerosis are involved three types of cells whose activity is disturbed while achieving overall mechanisms of sclerosis' pathogeny [1].

Endothelial cells seem to be affected first, achieving a functional and structural vasculopathy. There were revealed at the optical/ electronic microscopy numerous vascular endothelial alterations (interstitial edema, membranes alterations, endothelial cells vacuolization). Anti endothelial cells antibodies were highlighted (antibodies present in 22-86%) of patients with systemic sclerosis which contribute to vascular alteration, increase the expression of adhesion molecules on endothelial cells, and T and B lymphocytes and macrophages recruitment. There were also revealed anti PDGF receptor antibodies as anti fibrilline antibodies [2,3,4].

The trigger for vascular impairment appears to be Cytomegalovirus, Parvovirus B-19 and to a lesser extent, *Borelia burgdorferi* through cross reactions between viral proteins and proteins on the surface of endothelial cells.

In systemic sclerosis, lesions present a chronic inflammatory infiltrate type with T cells (CD4 +) prevalence, but also with macrophages, B lymphocytes and monocyte presence [5].

Considering the subpopulations of T lymphocytes, Th1 and Th2 in scleroderma and other diseases it was emphasized the imbalance between Th1 lymphocytes (producing cytokines IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2, GM-CSF, IL-12, IL-23) and Th2 lymphocytes producing IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 in that Th2 cytokine producing cells with pro inflammatory role are in excess [6].

Apart from these „conventional” subpopulations of T lymphocytes that presents different conditions including disturbance in scleroderma, there were reported disturbances in other subpopulations of T lymphocytes such as T cells CD4 + CD25 + Foxp3 + regulatory lymphocytes (Treg) and CD17.

limfocitelor CD4+, prezintă markerul CD25 și factorul de transcripție Foxp3+. Aceste limfocite reprezintă 5-10% din limfocitele T putând fi derivate din timus sau limfocitele T naive din sânge. Au capacitatea de a produce citokinele IL-10, TGFβ, granzime FLG2, perforine.

Au capacitatea de a inhiba răspunsul imun prin supresia limfocitelor T efectoare, celulelor dendritice, descreșterea costimulării sau prin prezența mecanismelor de competiție pentru factori de creștere [8,9,10].

Limfocitele CD17 reprezintă un subset de limfocite T helper care se dezvoltă din celulele T naive precursore sub acțiunea mai multor citokine în principal TGFβ 1. Diferențierea limfocitelor T naive în limfocite CD17 (Th17) este inhibată de IL-2 și IL-23 produse de celulele dendritice.

Se consideră că T reglatoare au o acțiune opusă limfocitelor Th17, iar autoimunitatea se dezvoltă când limfocitele CD4+se diferențiază în special în Th17 și puțin în T reglator [10].

Principala citokină produsă de limfocitele Th17 o reprezintă interleukina 17. Este de fapt o familie de citokine IL-17A, B, C, D, E, F cu structuri identice în proporție de 80% [11]. IL-17 are numeroase funcții: este un puternic factor proinflamator (recrutează și acționează ca factor de supraveghere, participă la răspunsul imun Th2, poate regla expresia colagenului alfa 1 în fibroblaste [12,13].

IL-17 are rol în apărarea imună dar exacerbarea funcției duce la autoimunitate. S-a evidențiat rolul IL-17 în boli autoimune inflamatorii în RA, scleroză multiplă, boli inflamatorii digestive, astm și psoriazis. Expresia IL-17 în artrită indusă experimental la șoarece este asociată cu progresia bolii în timp ce absența sau blocarea reduce progresia bolii [14].

Cunoscând faptul că în sclerodermie există modificări importante autoimune ca și modificări ale producției de colagen am investigat prezența IL-17 serice la pacienții cu aceste afecțiuni.

## Pacienți și investigații

Au fost investigați 24 de pacienți (8 B și 16 F) cu vârste cuprinse între 17 și 62 de ani, cu diagnosticul de sclerodermie. Dintre acești pacienți, 18 pacienți au prezentat diagnosticul de morfee, respectiv 8 cazuri de morfee în plăci,

The lymphocytes Treg belong to CD25 marker and transcription factor Foxp3+. These lymphocytes represent 5-10% of T cells can be derived from thymus or naïve T cells in the blood. Have the ability to produce the cytokines IL-10, TGFβ, granzime FLG2, perforine.

They have the ability to inhibit the immune response through suppression of lymphocyte effectors cells, dendritic cells, and decrease of co stimulation or through the presence of mechanisms of competition for growth factors [8, 9, 10].

CD17 lymphocytes are a subset of T helper lymphocytes that develop from precursor naïve T cells under the action of several cytokines mainly TGFβ 1. Differentiation of naïve T lymphocytes in the CD17 (Th17) cells is inhibited by IL-2 and IL-23 produced by dendritic cells.

It is considered that T reg lymphocytes have an opposite action regulating lymphocyte Th17 and autoimmunity develops when the CD4 + lymphocytes in particular differentiates into Th17 and little into T reg lymphocytes [10].

The main cytokine produced by Th17 cells is interleukin 17. It is actually a family of cytokines IL-17A, B, C, D, E, F with identical structures in 80% [11].

IL-17 has several functions: it is a powerful pro inflammatory factor (recruits and acts as a surveillance factor, participates in the Th2 immune response, can regulate the expression of collagen alpha 1 in fibroblasts) [12, 13].

IL-17 plays a role in immune defense, but exacerbating of its function leads to autoimmunity. The role of IL-17 was highlighted in inflammatory autoimmune diseases, in RA, multiple sclerosis, inflammatory digestive diseases, asthma and psoriasis. The expression of IL-17 in the experimental mice induced arthritis is associated with progression of the disease while the absence or blocking, reduces the progression of the disease [14].

Knowing that there are important autoimmune changes in scleroderma as changes in collagen production, we have investigated the presence of IL-17 in serum of patients with these diseases.

## Patients and investigations

We have investigated 24 patients (8 M and 16 F) ages between 17 and 62-year-old with the diagnosis of scleroderma. Of these patients, 18



Tabel 1

Nr. caz	Sex	Vârsta	Forma clinică	IL-2 < 5pg/ml	TNF < 15 pg/ml	IL-4 < 31 pg/ml	IL-10 2-24pg/ml	IL-17 20-31pg/ml	ANA	Ac. Anti centromer	Scl-70
1	M	44	Morfee în plăci	N	N	N	N	N	A	A	A
2	M	52	Morfee în plăci	N	N	N	N	N	A	A	A
3	M	55	Morfee în plăci	N	N	N	N	N	A	A	A
4	F	46	Morfee în plăci	N	17	N	26	38	A	A	P
5	F	51	Morfee în plăci	N	N	N	N	N	P	A	A
6	M	61	Morfee în plăci	N	16	38	N	33	P	A	P
7	F	52	Morfee în plăci	N	N	N	N	N	A	P	A
8	F	53	Morfee în plăci	N	N	N	N	N	A	A	A
9	F	24	Morfee liniară	7	20	35	28	37	P	P	A
10	F	17	Morfee liniară	8	17	38	29	39	P	P	P
11	F	59	Morfee gutată	7	16	N	N	37	A	A	A
12	F	57	Morfee gutată	N	N	N	N	N	P	A	A
13	F	49	Morfee generalizată	12	20	36	30	36	P	P	P
14	M	55	Morfee generalizată	12	24	38	28	38	P	P	P
15	F	51	Morfee generalizată	17	17	32	N	N	A	A	A
16	F	52	Morfee generalizată	N	N	N	29	N	A	A	A
17	F	59	Morfee generalizată	18	17	N	N	39	P	A	A
18	F	48	Morfee generalizată	N	N	32	30	42	P	A	A
19	M	50	S.S.L.P	24	26	36	36	39	P	P	P
20	M	61	S.S.L.P	22	30	38	30	47	P	P	A
21	F	62	S.S.L.P	18	27	33	33	47	P	A	A
22	F	41	S.S.L.P	23	19	40	37	39	P	P	P
23	F	43	S.S.L.P	18	23	39	40	42	P	A	A
24	M	51	S.S.L.P	18	24	44	41	45	P	P	P

morfee localizată. Anticorpii anti centromer au fost prezenți în 4 cazuri cu SSLP în 2 cazuri de morfee diseminată și în 3 cazuri de morfee localizată. Anticorpii anti Scl-70 au fost prezenți în 3 cazuri de SSLP, în 2 cazuri de morfee generalizată și 3 cazuri de morfee localizată.

### Discuții și concluzii

În studiul nostru am investigat atât pacienții cu sclerodermie sistemică limitată la piele cât și pacienții cu sclerodermie localizată (morfee). Deși

morphea. Anti Scl-70 antibodies were present in three cases of LCSS, in 2 cases of generalized morphea and 3 cases of localized morphea.

### Discussion and conclusions

In our study we have investigated both limited cutaneous systemic sclerosis patients and patients with localized systemic sclerosis (morphea). Although there are numerous opinions that these diseases are considered different diseases, pathogenic mechanisms are

Table 1

Nr.	Sex	Age	Clinical form	IL-2 < 5pg/ml	TNF < 15 pg/ml	IL-4 < 31 pg/ml	IL-10 2-24pg/ml	IL-17 20-31pg/ml	ANA	Centromer Ab.	Scl-70 Ab
1	M	44	Plaque morphea	N	N	N	N	N	A	A	A
2	M	52	Plaque morphea	N	N	N	N	N	A	A	A
3	M	55	Plaque morphea	N	N	N	N	N	A	A	A
4	F	46	Plaque morphea	N	17	N	26	38	A	A	P
5	F	51	Plaque morphea	N	N	N	N	N	P	A	A
6	M	61	Plaque morphea	N	16	38	N	33	P	A	P
7	F	52	Plaque morphea	N	N	N	N	N	A	P	A
8	F	53	Plaque morphea	N	N	N	N	N	A	A	A
9	F	24	Linear morphea	7	20	35	28	37	P	P	A
10	F	17	Linear morphea	8	17	38	29	39	P	P	P
11	F	59	Guttate morphea	7	16	N	N	37	A	A	A
12	F	57	Guttate morphea	N	N	N	N	N	P	A	A
13	F	49	Generalized morphea	12	20	36	30	36	P	P	P
14	M	55	Generalized morphea	12	24	38	28	38	P	P	P
15	F	51	Generalized morphea	17	17	32	N	N	A	A	A
16	F	52	Generalized morphea	N	N	N	29	N	A	A	A
17	F	59	Generalized morphea	18	17	N	N	39	P	A	A
18	F	48	Generalized morphea	N	N	32	30	42	P	A	A
19	M	50	S.S.L.P	24	26	36	36	39	P	P	P
20	M	61	S.S.L.P	22	30	38	30	47	P	P	A
21	F	62	S.S.L.P	18	27	33	33	47	P	A	A
22	F	41	S.S.L.P	23	19	40	37	39	P	P	P
23	F	43	S.S.L.P	18	23	39	40	42	P	A	A
24	M	51	S.S.L.P	18	24	44	41	45	P	P	P

există numeroase opinii care consideră că aceste afecțiuni sunt afecțiuni diferite, mecanismele patogene sunt extrem de asemănătoare, fapt care a dus la asocierea lor în acest studiu.

Investigarea IL-17 s-a făcut în asociere cu o serie de citokine, fie produse de limfocitele Th2 respectiv IL-4, IL-10 sau produse de limfocitele Th1, respectiv IL-2, interleukina 4 fiind o citokină cunoscută pentru creșterea producției de colagen în fibroblastele pacienților cu sclerodermie sistemică [3,13].

extremely similar, fact that has led to their association in this study.

Investigation of IL-17 was done in association with a number of cytokines, Th2 cell derived cytokines, such as IL-4, IL-10 or Th1 derived cytokines as IL-2, interleukin 4 being a cytokine known for increasing the production of collagen in the fibroblasts of patients with LCSS [3,13].

Several studies carried out in recent years; support the idea that IL-17A has elevated levels in peripheral blood of LCSS patients.

Mai multe studii efectuate în ultimii ani susțin ideea că IL-17A prezintă valori crescute în sângele periferic în sclerodermia sistemică.

Astfel Murata și colaboratorii evidențiază valori crescute ale IL-17A la pacienții cu scleroză sistemică, dar invers corelate cu severitatea sclerozei pielii [15]. De asemenea Nakashima și colaboratorii evidențiază valori serice crescute ale IL-17A și nu ale IL-17F [13]. Un alt studiu efectuat de Kurasawa și colaboratorii evidențiază valori crescute ale IL-17 în ser dar care sunt corelate cu stadiile incipiente ale bolii [16]. Există și opinii, Grouh și colaboratorii, care consideră că în sclerodermia sistemică nivelul seric al IL-17 scade [17].

În sclerodermia localizată Danczak-Pazdrowska și colaboratorii evidențiază valori crescute ale IL-17A la pacienții cu morfee față de martori, dar cu morfee liniară sau generalizată [18]. În studiul nostru în cele 6 cazuri de scleroză sistemică limitată la piele, IL-17 a prezentat valori crescute în sângele periferic în toate cazurile, comparativ cu lotul martor. De asemenea IL-4, IL-10, IL-2 și TNF $\alpha$  au fost crescute în toate cazurile. Anticorpilor antinucleari au fost prezenți în titruri mari în toate cazurile.

În cazul sclerodermiei localizate, IL-17 a prezentat valori crescute în 9 din 18 cazuri, cele mai multe cazuri cu valori crescute fiind întâlnite la pacienții cu morfee generalizată și cele mai puține fiind întâlnite la pacienții cu leziune unică, respectiv 1 caz.

Celelalte citokine investigate în sângele periferic IL-2, IL-4, IL-10 și TNF  $\alpha$  au prezentat valori crescute în aproximativ 1/3 sau 1/2 din cazurile investigate, cu sclerodermie localizată.

Nu s-au putut stabili corelații între valorile crescute ale IL-17 și valorile crescute ale celorlalte citokine investigate în sângele periferic și nici între valorile IL-17 și prezența sau absența ANA, a anticorpilor anti centromer și anticorpilor antitopoizomerază. Rezultatele obținute evidențiază creșterea valorilor IL-17 în sângele periferic în toate cazurile de sclerodermie. Și în aproximativ jumătate din cazurile de morfee. Creșterea valorilor IL-17 nu este singulară ci este făcută în contextul creșterii valorilor celorlalte citokine investigate. Nu se poate stabili o corelație directă între creșterea IL-17 și creșterea valorilor celorlalte citokine sau cu prezența modificărilor

So Murata and collaborators reveals elevated IL-17A in patients with systemic sclerosis, but inversely correlated with the severity of skin sclerosis [15]. Nakashima and collaborators also highlights the increased serum levels of IL-17A and not of IL-17F level [13]. Another study by Kurasawa and collaborators reveals elevated IL-17 in serum but which are related to the early stages of the disease [16]. There are also other opinions like Grouh and collaborators, who considers that in LCSS the serum level of IL-17 decreases [17].

In localized scleroderma, Danczak-Pazdrowska and collaborators reveals elevated IL-17A in patients with morphea against controls, but with linear or generalized morphea [18]. In our study in 6 cases of LCSS, IL-17 showed elevated levels in peripheral blood in all cases, compared with the control group. Also IL-4, IL-10, IL-2 and TNF $\alpha$  were raised in all cases. Antinuclear antibodies were present in high titers in all cases.

In the case of localized form of scleroderma, IL-17 showed elevated levels in 9 of the 18 cases, most cases in patients with generalized morphea and the fewest being encountered in patients with single lesion, i.e. 1 case.

The other investigated cytokines, in the peripheral blood, IL-2, IL-4, IL-10 and TNF- $\alpha$  were elevated in about 1/3 or  $\frac{1}{2}$  of investigated cases of localized scleroderma.

There were no established correlation between elevated levels of IL-17 and elevated levels of cytokines in peripheral blood investigated or between values of IL-17 and the presence or absence of antibodies, anti topoisomerase-I antibodies and centromer antibodies. The results highlight the increased values of IL-17 in the peripheral blood in all cases of scleroderma, and in about half of cases of morphea. Increasing values of IL-17 is not singular but is made in the context of the growth of other cytokines investigated. There cannot be establishing a direct correlation between the increase in IL-17 and the rise of other cytokines or with the presence of immunological changes investigated (ANA, Anti centromer Ab., Anti topoisomerase-I Ab.)

The results suggest, by the increased cytokine production, an imbalance in the Th1/Th2

imunologice investigate (ANA, Ac. anti centromer, Ac. anti topoizomerază).

Rezultatele obținute sugerează, prin producția crescută de citokine, un dezechilibru în funcționalitatea limfocitelor Th1/Th2 ca și a limfocitelor Th17/Treglator. Acest dezechilibru pare mai evident în sclerodermia sistemică decât în morfee.

Producția crescută de IL-17 în sângele periferic sugerează totodată un rol important al acestei citokine în patogenia sclerodermiei sistemice dar și a morfeei, în special în formele evolutive. Cât de important este acest rol urmează să fie evaluat prin date experimentale, cele mai importante fiind legate de blocajul cu anticorpi monoclonali ai IL-17.

În concluzie datele noastre evidențiază valori crescute ale IL-17 serice, ca o posibilă expresie a dezechilibrului Th17-Treg.

Creșterea valorilor serice ale IL-17 în contextul creșterii și altor citokine în special citokinelor produse de Th2, sugerând totodată și un dezechilibru Th1-Th2. Importanța creșterii valorilor serice ale IL-17 în patogenia sclerodermiei urmând a fi investigată.

lymphocyte functionality and Th17 cell/Treg. This imbalance seems to be more evident in LCSS than in morphea.

Increased production of IL-17 in the peripheral blood suggests an important role of cytokines in the pathogenesis of systemic sclerosis and morphea, in the evolutive forms especially. How important is this role, remains to be assessed by experimental data, the most important being linked to monoclonal antibody block of IL-17.

In conclusion, our data shows elevated serum IL-17, as a possible expression of Th17-Treg imbalance.

Increasing of serum values of IL-17 in the context of other cytokines eliciting in particular Th2 cytokines, suggesting also a Th1-Th2 imbalance. The importance of the elevated serum levels of IL-17 in pathogenesis of scleroderma should be further investigated.

## Bibliografie/Bibliography

1. Katsumoto T.R., Withfield M.L., Conolly M.K., The pathogenesis of systemic sclerosis.
2. Mihai C., Tervaet W.C. Anti endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. *Annales of the Rheumatic Diseases*, 2010, 69(2), 319-324
3. Abdaham D, Distler O. How does endothelial cell injury starts? The role of endothelin in the systemic sclerosis. *Arthritis Research and Therapy*, 2007, 9 suppl. 2, article S2.
4. Sartori/Valinotti J.C., Tollefson M.M., Reed A.M., Update in morphea: Role of vascular injury and advances in treatment. *Autoimmune Diseases*, 2013 \*2-13( Article ID 467808
5. Fett Nicole, Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clinic in Dermatology* 2013, 31, 432-437
6. Zuber J-P, Spertini F, Immunological basis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006, 45 iii23-iii25
7. Sakasli Platsoucos C. Is systemic sclerosis an antigen driven T cell disease?. *Arthritis Rheum.* 2004, 50, 1721-1733
8. Paterason Richard , Regulatory T cells> Diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression. *Toxicologic Pathology* 2012, 40, 186-204
9. Antiga E., Quaglini P., Bellandi S., et al, Regulatory T cells in the skin lesions and blood of patients with systemic sclerosis and morphea. *British Journal of Dermatology*, 2010, 162, (5), 1056-1063
10. Xinjuan Liu, Mu Gao, Mengtao Li, et al, Elevated level of CD4+CD25+Foxp3+ cells in systemic sclerosis patients contribute to secretion of IL-17 and immunosuppression dysfunction. *Plos One* 2013, 8 (6), e64531
11. Miossec P, Korn T, Kuchroo V.K., Interleukin 17 and type 17 helper cells. *N.Engl. J. Med.* , 2009, 361, 888-898

12. Vernal R., Gracia-Saniz J.A., T17 and T reg cells, two new lymphocyte subpopulations with a key role in the immune response against infection.  
Infect Disorders Drug Targets, 2008, 8, 207-220
13. Nakashima T., Jinnin M., Yamane K., et al, Impaired IL-17 signaling pathway contributes to the increased collagen expression in scleroderma fibroblasts.  
J. Immunol. 2012, 188, 3573-3583
14. Lubberts E., Koenders M.I., Opers-Walgreen B., et al, Treatment with a neutralizing anti-murine-IL-17 antibody after onset of a collagen induced arthritis reduce joint inflammation, cartilage destruction and bone erosion.  
Arthritis Rheum 2004, 50, 650-659
15. Murata M., Fujimoto M., Matsushita T., et al, Clinical association of serum interleukin 17 levels in systemic sclerosis: is systemic sclerosis a Th17 disease?  
J. Dermatol. Sci. 2008, 50, 240-242
16. Kurasawa K., Hirose K., Sano N., et al, Increased interleukin 17 production in patients with systemic sclerosis.  
Arthritis Rheum. 2000, 43, 2455-2463
17. Gourh P., Arnett F.C., Assassi S., et al, Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis; associations with autoantibody subset and clinical manifestations .  
Arthritis Res. Ther, 2009, 11, R147
18. Donczak-Pazdozowska A., Kowalczyk M., Szpamka-Pawlak B, Interleukin 17A and interleukin 23 in morphea.  
Arch.Med. Sci. 2012, 8(6) 1089-1095

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* alecu.mihail@gmail.com  
*Correspondance address:* alecu.mihail@gmail.com