

Uždegimą skatinančio citokino interleukino-17 vaidmuo reumatoidinio artrito patogenezėje

Laima Leonavičienė, Rūta Bradūnaitė, Vytautas Astrauskas
Vilniaus universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutas

Raktažodžiai: reumatoidinis artritas, citokinai, interleukinas-17.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiama literatūra apie prouždegiminio citokino, interleukino-17, gaminamo aktyvuotų atminties CD4⁺ T ląstelių, vaidmenį reumatoidinio artrito patogenezėje. Tai, kad šis citokinas veikia panašiai kaip IL-1 ir TNF- α , rodo, kad jis vaidina svarbų vaidmenį sąnarių uždegimo procese ir esant kremzlės bei kaulų destruktijai. Jo randama reumatoidiniu artritu sergančių pacientų sinovijoje, be to, jis gaminamas reumatoidiniame sinoviume. Interleukinas-17 stiprina IL-6 gamybą, sukelia kolageno degradaciją, mažina jo sintezę sinoviume ir kremzlėje bei kremzlės proteoglikanų sintezę. Šis citokinas sukelia kaulų destruktiją bei pažeidžia jų struktūrą. Blokuojant interleukiną-17 specifiniais inhibitoriais, slopinamas sąnario kremzlės ir kaulų irimas.

Viena sudėtingiausių medicinos teorijos ir praktikos problemų yra lėtinis uždegimas, kuris „rusena“ tai sustiprėdamas, tai susilpnėdamas, bet dažniausiai išlikdamas net visą gyvenimą. Ūminis uždegimas paprastai gerai gyja. Į lėtinio uždegimo eigą įsitraukia daug reguliacinių mechanizmų, kurie vėliau patys gali tapti patogeneziniais. Organizmas, kovodamas su ligos sukėlėjais, suardo nemažai savų ląstelių ir audinių. Vystosi autoimuniniai procesai, pačiuose uždegimo židiniuose vyksta genetinės informacijos pokyčiai, ekspresuojama daugybė genų, koduojančių ląstelių aktyvacijos ir proliferacijos peptidus, augimo faktorius, susiformuoja grįžtamieji ryšiai. Dėl lėtinio uždegimo žūva daug ląstelių. Organizmui tenka apsivalyti ir nuo jų griuvimo produktų. Lėtinio uždegimo židiniuose ilgai persistuoja aktyvuotos ląstelės, kurios yra pastovus autoantigenų šaltinis ir turėtų būti sunaikintos apoptozės procese. Todėl nenuostabu, kad reumatinių ligų ląstelinio imuniteto, lėtinio uždegimo mechanizmai yra labai sudėtingi. Atlikta daug tyrimų, gauti rezultatai nėra labai džiuginantys, išskyla naujų sunkiai sprendžiamų prieštarų problemų.

Atsiranda naujų peptidų, kuriuos sintezuoja imuninės ir uždegiminės ląstelės. Jie formuoja ne tik vietinį sąnarių uždegimą, bet įsitraukia į viso organizmo homeostazę, konkuruoja vieni su kitais, ypač turinčiais priešingą poveikį. Yra uždegimą skatinantys ir jį slopinantys peptidai. Neretai tas pats peptidas gali veikti įvairiai – priklausomai nuo ląstelių ar organizmo funkcinės būklės. Todėl dažnai sunku būna vienareikšmiai apibendrinti jų veikimą. Neaišku, kodėl tą patį peptidą

gali gaminti skirtingos ląstelės.

Žinoma, kad reumatoidinis artritas – tai nežinomos etiologijos liga, kuriai būdingas ne tik lėtinis sąnarių uždegimas, bet ir progresuojanti sąnario kremzlės ir kaulų destruktija (1, 2). Šios ligos metu svarbų vaidmenį vaidina T limfocitai (3–5). Iš dviejų funkciškai skirtingų CD4⁺ T limfocitų helperių populiacijos tipų Th₁ ir Th₂, charakterizuojamų specifiniu citokinų profiliu, sergantiems reumatoidiniu artritu dominuoja intrasąnariinių Th1 ląstelių aktyvumas (5, 6). Tačiau kai kurie autoriai mano, jog T ląstelių vaidmuo reumatoidinio artrito patogenezėje, jo lėtinėje stadijoje iki šiol neapibrėžtas, nes tokie T ląstelių kilmės citokinai, kaip IL-2 arba IFN- γ sinoviniuose audiniuose ir skysčiuose sunkiai aptinkami (7). Tačiau manoma, jog CD4⁺ T ląstelės pradeda ir palaiko ligą (8), o sąveika tarp antigeną pateikiančių ląstelių ir CD4⁺ T ląstelių aktyvuoja makrofagus ir sukelia IL-1 ir TNF- α sekreciją (5, 9).

Citokinai, įtraukiami į reumatoidinio artrito patogenezę, pagal jų funkciją gali būti skirstomi į dvi klases: uždegimą skatinančius (prouždegiminius) ir uždegimą slopinančius (priešuždegiminius) (8, 10). Prouždegiminiu aktyvumu pasižymi IL-2, IFN- γ , TNF α , IL-1, IL-12, IL-15 ir kai kurie chemokinai. Priešuždegiminiams citokinams priskiriami IL-4, IL-10, IL-13, transformuojantis augimo faktorius (TGF- β). Be uždegiminių ir imuninių atsakų šie proteinais reguliuoja daugelį jungiamojo audinio metabolizmo grandžių. Jau ligos pradžioje padaugeja aktyvių CD4 limfocitų ir citokinų, tokių kaip IL-1, TNF- α , pasižyminčių užde-

gimą skatinančiu aktyvumu. Pastarieji laikomi pagrindiniais citokiniais sergant reumatoidiniu artritu, kurie valdo kitų citokinių, chemokinių ir irimo enzimų gamybą (11). Tai, kad monocitų-makrofagų kilmės citokinių, tokių kaip IL-1, IL-6 bei tirpių IL-6 receptorių kiekiai yra padidėję sergančiųjų reumatoidiniu artritu sinovijoje, leidžia manyti, jog sąnariuose vyksta osteoklastogenezė (12).

Citokinai veikia vienas kitą kompleksinėmis kaskadomis. Dėl šios ir kitų priežasčių tikslus jų vaidmuo reumatinių ligų patogenezėje kol kas neaiškus. Tačiau, remiantis eksperimentinių tyrimų duomenimis, sutrikus citokinių reguliacijai, pasireiškia tokios ligos, kaip reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė, sklerodermija ir dermatomiozitas (13).

Naudojant šių ligų gyvūnų modelius, tiriamas citokinių vaidmuo patogenezėje. Tačiau kol kas nėra patikimų duomenų, kuriuose iš jų atskiras citokinas ar pakitusi citokinių sąveika (*pathway*) gali būti susiję su klinikinėmis ar laboratorinėmis reumatinių ligų anomalijomis. Sergančiųjų reumatinių ligomis citokinių tyrimai teikia žinių apie ligos mechanizmus ir suteikia galimybę numatyti, kaip citokinių gamybą ir funkcijas veikia gydymosi priemonės (13).

Interleukino-17 struktūra, kilmė ir svarba

Vienas neseniai atrastas naujas prouždegiminis citokinas, kurio padaugėja sergant reumatoidiniu artritu, yra interleukinas-17 (IL-17). Tai glikozilintas homodimerinis proteinas, kurį sudaro 150 aminorūgščių ir klonuotas iš aktyvuotų T ląstelių linijos bei turintis 57 proc. homologiškumą su limfotropinio viruso *Herpesvirus saimiri* struktūrą (14, 15). Jį sekretuoja tik CD4⁺ aktyvuotos atminties T ląstelės (15–17) ir jis moduliuoja ankstyvą imuninio atsako stadiją (18). Kaip jau minėta, dauguma reumatoidinio sinoviumo T ląstelių gamina Th1 tipo citokinus (19, 20) ir (kas įdomu) tik Th₁/Th₀, bet ne Th₂ subvienetų CD4⁺ ląstelių klonai, išskirti iš reumatoidinės sinovijos, gamina IL-17 (21). Kai kurie autoriai apibūdina IL-17 kaip Th₁ citokiną, nes tyrimai su reumatoidinio artrito sinovijos T ląstelių klonais nustatyta, jog jis koreliuoja su IFN γ gamyba (21). Tačiau, atsižvelgiant į tai, jog IL-17 ir jo receptoriai neturi homologiškumo su žinomais citokiniais ir citokinių receptoriais, manoma, jog jie atstovauja kažkokią kitą genų šeimą. Kiti šios citokinių/receptorių šeimos nariai dar neidentifikuoti, bet manoma, jog jie egzistuoja (22).

IL-17 receptoriai plačiai paplitę ypač mezenchiminės kilmės audiniuose (15, 23). Kaip pažymi J. Dudley su bendraaut. (22), reumatoidinio artrito metu T ląstelės, makrofagai bei mezenchiminės ląstelės sąveikauja autokriniais, parakriniais ir ląstelių-kon-

takto ryšiais, o IL-17 gali atlikti svarbų vaidmenį šioje sąveikoje, nes bioreaktyvusis IL-17 gaminamas reumatoidinio artrito sinoviume (21, 24). Apibūdinant IL-17 funkcijas, įrodyta, jog jis gali sukelti prouždegiminių genų, koduojančių citokinus, metaloproteinazes, indukuojamą azoto oksido sintazę, ekspresiją įvairiose ląstelėse: mononukleariniuose fagocituose, sinoviocituose ir chondrocituose.

IL-17 sukiamas ląstelinis atsakas panašus į IL-1 ir TNF- α , dėl to galima teigti, jog jis sukelia kaulų ir kremzlės destrukciją (12, 25). Iš tikrųjų IL-17, kaip ir IL-1 ir TNF- α (per NF κ B aktyvaciją), skatina epitelines, endotelines ir fibroblastines stromos ląsteles sekretuoti IL-6, IL-8, granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-CSF) ir prostaglandiną E₂ (PGE₂) (15, 17, 26), o makrofagus – gaminti ir ekspresuoti IL-1 β ir TNF α (27).

Nustatyta, jog reumatoidiniu artritu sergančių pacientų sinovijoje IL-17 kiekis yra reikšmingai didesnis lyginant su pacientų sergančių osteoartritu (12). Kadangi reumatoidinio artrito sinoviumą infiltruoja Th₁ ląstelės, o IL-17 taip pat gamina dalis šių Th₁ ląstelių, jis gali padidinti IL-1 ir TNF- α gamybą, sustiprindamas sąnarių irimą. Tuo tarpu osteoartrito metu, kur T ląstelių vaidmuo mažesnis, nors ir vyksta destrukcija, tačiau kolageno sintezė nėra taip stipriai slopinama kaip sergant reumatoidiniu artritu (28).

Pažymima, jog IL-17 derinys su IL-1 arba TNF- α sustiprina jų biologinius poveikius sąnariams. M. Chabaud su bendraautoriais (28), panaudodami reumatoidinio artrito sinovito *ex vivo* modelį, nustatė, kaip IL-17 gali reguliuoti IL-6 gamybą ir palygino šį poveikį su IL-1 poveikiu bei įvertino abiejų citokinių derinio įtaką parodydami, jog IL-17 spontaniškai padidina IL-6 gamybą 64 proc., IL-1 – 90 proc., o jų derinys – 189 proc. Šis derinys taip pat sustiprina IL-6 ir leukemiją slopinančio faktoriaus gamybą sinoviocituose (29). Taip pat nustatyta, jog IL-17 penkis kartus sustiprina spontanišią matriksą yrančios metaloproteinazės MMP-1 (kolagenazės) gamybą sinoviocitų, išskirtų iš reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, kultūroje, tuo tarpu IL-1 β sustiprina MMP-1 gamybą devynis kartus, o šių citokinių kombinacija – 11,6 karto (30). Be to, IL-17 stipriai skatina CD34⁺ hemopoetinių pirmtakų proliferaciją sinovinių fibroblastų, išskirtų iš pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, kultūrose (17).

Įrodyta, jog šis citokinas, produkuojamas reumatoidinio sinoviumo (24), yra stiprus osteoklastogenezės stimulatorius (12). Anti-IL-17 antikūnai patikimai slopina osteoklastų formavimąsi reumatoidinio artrito sinovinių audinių kultūroje. Paveikus pelių hemopoetinių ląstelių ir pirminių osteoblastų kultūras rekombinantiniu IL-17, sukiamas daugiabranduolių ląstelių

formavimasis. IL-17 pirmiausia veikia osteoblastus, kurie stimuliuoja tiek COX-2-priklausomą PGE₂ sintezę, tiek ir osteoklastų diferenciacijos faktoriaus (ODF) geno ekspresiją (12).

In vitro bandymais nustatyta, jog IL-17 gali tiesiogiai veikti kremzlę, sukeldamas matrikso irimą dėl padidėjusios azoto oksido, stromelizino arba IL-1 β reguliacijos chondrocituose (31, 32). Pastaruosiuose jis aktyvuoja jau prieš tai mitogeno aktyvuotą proteino kinazių kaskadą ir transkripcijos faktorių NF- κ B, kurie, kaip žinoma, vaidina svarbų vaidmenį indukuojant uždegiminį ir matrikso irimo atsaką reumatoidinio artrito metu (32).

Kaip jau minėta, žmogaus reumatoidinio artrito *ex vivo* modeliuose IL-17, kaip ir IL-1, sustiprina IL-6 gamybą, sukeldama kolageno degradaciją ir, kas ypač svarbu, sumažina I tipo kolageno sintezę sinoviume ir kauluose bei proteoglikanų sintezę kremzlėje. Be to, sergančiųjų reumatoidiniu artritu kaulų eksplantuose jis didina kaulų rezorbciją ir ardo jų struktūrą (28). Pridėjus IL-1, sustiprėja IL-17 poveikis. Pelių kolageninio artrito metu, taikant IL-4 terapiją, mažinančią sinovinio IL-17 kiekį, sustabdoma kaulų erozija (33).

J. Dudler su bendraaut. (22) įvertino rekombinantinio IL-17 poveikį kremzlės metabolizmui *in vivo*, suleidami šio citokino į sveikų pelių kelio sąnario ertmę, ir nustatė be stimuliacinio poveikio makrofagams ir sinoviocitams, tiesioginį jo katabolinį poveikį kremzlei. Panašus bandymas atliktas kitų autorių (28), kuomet buvo suleista *in vivo* pelėms į kelio sąnario ertmę pelių IL-17, kurio metu nustatytas ryškus proteoglikanų nykimas bei jų sintezės slopinimas, o tai leido autoriams teigti apie katabolinį IL-17 poveikį kremzlės irimui. Svarbu pažymėti, jog toks poveikis

užfiksuotas naudojant vieną IL-17 sveikuose, o ne uždegiminiuose sąnariuose, kur jau egzistuoja IL-1, TNF- α ir IL-17.

Blokuojant kaulų kilmės endogeninį IL-17 specifiniais jo inhibitoriais (tirpiaisiais IL-17 receptoriais – sIL-17R ar anti-IL-17 monokloniniais antikūnais – mAb5), nustatytas kaulų destruktijos slopinimas, o tai rodo, jog IL-17, randamas kaulų, esančių arti sąnario (*juxta-articular bone*), viduje, gali patikimai sukelti kaulų destruktiją (28). Tai, kad arti sąnario esantys kaulai gali gaminti tiek citokinių, kiek ir uždegiminių sinoviumas, jau buvo aprašyta anksčiau (34), tiriant monocitų ir mezenchiminių ląstelių citokinus, tokius kaip IL-6 ir leukemiją slopinantis faktorius.

Minėtais eksperimentiniais tyrimais įrodytas tiesioginis IL-17 poveikis sinoviumo ir kaulų destruktijai reumatoidinio artrito metu (22, 28). Autoriai pažymi, jog šis citokinas yra svarbus taikinytis terapinei intervencijai reumatoidinio artrito metu. Kadangi jį gamina vien tik T ląstelės ir jo randama dideliais kiekiais reumatoidinio artrito sinoviniame audinyje, prieš uždegiminis gydymas, nukreiptas į T ląsteles, gali slopinti šį citokiną. Tai neleistų atsirasti sąnarių erozijoms. Kaip nurodo autoriai (22), šią hipotezę reikėtų patvirtinti panaudojant gyvūnų artrito modeliuose specifinius blokuojančius agentus, tokius kaip tirpūs IL-17 receptoriai, nes nei tiesioginio jo vieno ar net citokinių deriniai neatspindi artritinio proceso kompleksškumo.

Apibendrinant literatūros duomenis, galima teigti, kad IL-17 gali būti svarbus faktorius sukeldamas ar palaikantis nuo T ląstelių priklausomą uždegimą ir kremzlės matrikso bei kaulų irimą reumatoidinio artrito metu.

Proinflammatory cytokine interleukin-17 and its role in pathogenesis of rheumatoid arthritis

Laima Leonavičienė, Rūta Bradūnaitė, Vytautas Astrauskas

Institute of Experimental and Clinical Medicine, Vilnius University, Lithuania

Key words: rheumatoid arthritis, cytokines, interleukin-17.

Summary. This is a review concerning the role of interleukin-17, a proinflammatory cytokine, produced by activated memory CD4⁺ T cells, in pathogenesis of rheumatoid arthritis. As interleukin-17 shares properties with IL-1 and TNF- α , it may induce joint inflammation and bone and cartilage destruction. This cytokine is found in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis, and produced by rheumatoid arthritis synovium. It increases IL-6 production, induces collagen degradation and decreases collagen synthesis by synovium and cartilage and proteoglycan synthesis in cartilage. Interleukin-17 is also able to increase bone destruction and reduce its formation. Blocking of interleukin-17 with specific inhibitors provides a protective inhibition of cartilage and bone degradation.

Correspondence to L. Leonavičienė, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Vilnius University, Žygmantų 9, 2600 Vilnius, Lithuania. E-mail: laima.leonaviciene@ekmi.vu.lt

Literatūra

1. Wilder RL. Rheumatoid arthritis. Epidemiology, pathology and pathogenesis. In: Shumacher HR Jr., editor. Primers on the rheumatic diseases. 10th edition. The Arthritis Foundation, Atlanta, GA; 1993. p. 86-9.
2. Venalis A. Reumatoidinis artritas. (Rheumatoid arthritis.) Vilnius: Amana; 2000.
3. Jendro MC, Ganten T, Matteson EL, Weyand CM, Goronzy JJ. Emergence of oligoclonal T cell populations following therapeutic T cell depletion in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1242-51.
4. Arend WP. The pathophysiology and treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:595-7.
5. Chizzolini C, Chicheportiche R, Burger D, Dayer JM. Human Th1 cells preferentially induce interleukin (IL)-1 beta while Th2 cells induce IL-1 receptor antagonist production upon cell/cell contact with monocytes. *Eur J Immunol* 1997;27:171-7.
6. Dolhain RJEM, Van Der Heiden AN, Ter Haar NT, Breedveld FC, Miltenburg AMM. Shift toward T lymphocytes with a T helper 1 cytokine-secretion profile in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1961-9.
7. Fox DA. The role of T cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. New perspectives. *Arthritis Rheum* 1997;40:597-608.
8. Dinarello CA, Moldawer LL. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. 2nd ed. A primer for clinicians. Amgen Inc.; 2000. p. 286.
9. Vey E, Burger D, Dayer JM. Expression and cleavage of tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors by human monocytic cell lines upon direct contact with stimulated T cells. *Eur J Immunol* 1996;26:2404-9.
10. Breedveld FC. Future trends in the treatment of rheumatoid arthritis: cytokine targets. *Rheumatology* 1999;38:11-3.
11. Arend WP, Dayer JM. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor α in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:151-60.
12. Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Ytoh K, Ishiyama S, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 1999;103:1345-52.
13. Miller LC. Cytokines in rheumatic diseases. *Biotherapy* 1995;8:99-111.
14. Yao Z, Fanslow WC, Seldin MF, Rousseau AM, Painter SL, Comeau MR, et al. Herpesvirus saimiri encodes a new cytokine, IL-17, which binds to a novel cytokine receptor. *Immunity* 1995;3:811-21.
15. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995;155:5483-6.
16. Kennedy J, Rossi DL, Zurawski SM, Vega Jr F, Kastelein RA, Wagner JL, et al. Mouse IL-17: a cytokine preferentially expressed by alpha beta TCR + CD4-CD8-T cells. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:611-7.
17. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 1996; 183: 2593-603.
18. Broxmeyer HE. Is interleukin 17, an inducible cytokine that stimulates production of other cytokines, merely a redundant player in a sea of other biomolecules? *J Exp Med* 1996; 183:2411-5.
19. Dolhain RJ, van der Heiden AN, ter Haar NT, Breedveld FC, Miltenburg AM. Shift toward T lymphocytes with a T helper 1 cytokine-secretion profile in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1961-9.
20. Miossec P, van den Berg W. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2105-15.
21. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol* 1999;162:1246-51.
22. Dudler J, Renggli-Zulliger N, Busso N, Lotz M, So A. Effect of interleukin 17 on proteoglycan degradation in murine knee joints. *Ann Rheum Dis* 2000;58:529-32.
23. Yao Z, Spriggs MK, Derry JM, Strockbine L, Park LS, VandenBos T, et al. Molecular characterization of the human interleukin (IL)-17 receptor. *Cytokine* 1997;9:794-800.
24. Chabaud M, Durand JM, Buchs N, Fossiez F, Page G, Frappart L, Miossec P. Human interleukin-17: a T cell-derived proinflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1999;42:963-70.
25. Van Bezooijen RL, Farih-Sips HC, Papapoulos SE, Lowik CW. Interleukin-17: a new bone acting cytokine *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1999;14:1513-21.
26. Awane M, Andres PG, Li DJ, Reinecker HC. NF-kappa B-inducing kinase is a common mediator of IL-17-, TNF-alpha-, and IL-1 beta-induced chemokine promoter activation in intestinal epithelial cells. *J Immunol* 1999;162:5337-44.
27. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicœur FC, He Y, Zhang M, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol* 1998;160: 3513-21.
28. Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, van den Berg W, Miossec P. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2001;3:168-77.
29. Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, Miossec P. Enhancing effect of IL-17 on IL-1 induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines. *J Immunol* 1998;161:409-14.
30. Chabaud M, Garnero P, Dayer J-M, Guerne P-A, Fossiez F, Miossec P. Contribution of interleukin 17 to synovium matrix destruction in rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2000;17(7): 1092-9.
31. Attur MG, Patel RN, Abramson SB, Amin AR. Interleukin-17 up-regulation of nitric oxide production in human osteoarthritis cartilage. *Arthritis Rheum* 1997;40:1050-3.
32. Shalom-Barak T, Quach J, Lotz M. Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and NF-kappaB. *J Biol Chem* 1998;273: 27467-73.
33. Lubberts E, Joosten LA, Chabaud M, van Den Berselaar L, Oppers B, Coenen-De Roo CJ, et al. IL-4 gene therapy for collagen arthritis suppresses synovial IL-17 and osteoprotegerin ligand and prevents bone erosion. *J Clin Invest* 2000; 105:1697-710.
34. Miossec P, Chomarat P, Dechanet J, Moreau J-F, Roux J-P, Delmas P, Banchereau J. Interleukin 4 inhibits bone resorption through an effect on osteoclasts and proinflammatory cytokines in *ex vivo* model of bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1715-22.

Strapsnis gautas 2003 03 20, priimtas 2004 04 09
 Received 20 March 2003, accepted 9 April 2004