

Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты

Насонов Е.Л.^{1,2}, Коротаева Т.В.¹, Дубинина Т.В.¹, Лиля А.М.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

¹V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

Контакты:
Евгений Львович
Насонов;
nasonov@irramn.ru

Contact:
Evgeny Nasonov;
nasonov@irramn.ru

Поступила 01.07.19

В последние годы большое внимание привлекают Th17-клетки, патологическая активация которых играет ведущую роль в развитии широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний (ИВЗ) человека, включая ревматоидный артрит, псориаз, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, воспалительные заболевания кишечника и др. Это послужило стимулом для разработки новых генно-инженерных биологических препаратов и «малых» молекул, механизм действия которых основан на блокировании патологических эффектов интерлейкина 17 (ИЛ17), других связанных с активацией Th17-клеток цитокинов или сигнальных путей, регулирующих эффекты этих цитокинов. В обзоре обсуждаются современные представления о механизмах регуляции образования и функциональной активности цитокинов семейства ИЛ17, а также доказательство значения этих цитокинов в патогенезе ИВЗ.

Ключевые слова: ось ИЛ23/ИЛ17; псориаз; псориатический артрит; анкилозирующий спондилит; ревматоидный артрит; генно-инженерные биологические препараты.

Для ссылки: Насонов ЕЛ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Ингибиторы ИЛ23/ИЛ17 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые горизонты. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):400-406.

IL-23/IL-17 INHIBITORS IN IMMUNOINFLAMMATORY RHEUMATIC DISEASES: NEW HORIZONS

Nasonov E.L.^{1,2}, Korotaeva T.V.¹, Dubinina T.V.¹, Lila A.M.^{1,3}

Recently, more attention has been given to Th17 cells, the pathological activation of which plays a leading role in the development of a wide spectrum of human immunoinflammatory diseases (IID), including rheumatoid arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel diseases, etc. This has served as an incentive to design new biological agents and small molecules, the main mechanism of action of which is based on blocking the pathological effects of interleukin-17 (IL-17), others are associated with the activation of Th17 cells cytokines or signaling pathways that regulate the effects of these cytokines. The review discusses current ideas about the mechanisms regulating the formation and functional activity of IL-17 family cytokines, as well as evidence for the importance of these cytokines in the pathogenesis of IID.

Keywords: IL-23/IL-17 axis; psoriasis; psoriatic arthritis; ankylosing spondylitis; rheumatoid arthritis; biological agents.

For reference: Nasonov EL, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. IL-23/IL-17 inhibitors in immunoinflammatory rheumatic diseases: new horizons. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(4):400-406 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-400-406

Хронические иммуновоспалительные (аутоиммунные и аутовоспалительные) заболевания (ИВЗ) – группа широко распространенных тяжелых болезней человека, включает более 100 нозологических форм, представленных практически во всех разделах медицины, их частота в популяции приближается к 10% [1]. ИВЗ характеризуются, с одной стороны, выраженной клинической гетерогенностью, ассоциирующейся со спецификой локального и/или системного поражения различных органов и систем, а с другой – развитием сходных клинико-патологических проявлений, в основе которых лежат частично «перекрещивающиеся» клеточные и молекулярные механизмы иммунного воспаления [2, 3]. Материалы программы полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies – GWAS) свидетельствуют об общей генетической (и эпигенетической) основе некоторых ИВЗ [4–7] наряду с универсальными внешнесредовыми факторами риска (пол, возраст, «триггерные» инфекции, пси-

хологический стресс, курение, ожирение, патология микробиома, гиповитаминоз D и др.) [3], характер взаимодействия между которыми в направлении развития хронического иммуновоспалительного процесса является предметом интенсивных исследований.

Напомним, что, по современным представлениям, центральным звеном регуляции приобретенного иммунитета является дифференцировка наивных CD4+ Т-клеток в Т-хелперные (helper) клетки (Th), которые синтезируют широкий спектр цитокинов, хемокинов и факторов роста, координирующих врожденный и приобретенный иммунный ответ. В настоящее время идентифицировано несколько субпопуляций CD4+ Т-клеток, каждая из которых занимает определенное место в спектре физиологических механизмов иммунной защиты от инфекционных агентов или иммунопатологических состояний, таких как воспаление, аутоиммунитет, аллергия, канцерогенез [8]. Особое внимание привлечено к Th17-клеткам (тип III иммунного от-

вета), синтезирующим интерлейкины (ИЛ) суперсемейства 17 (ИЛ17), основная физиологическая функция которых — защита организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций, проникающих в организм человека через эпителиальный барьер [9]. В то же время патологическая активация Th17-клеток играет важную роль в развитии широкого спектра ИВЗ, таких как ревматоидный артрит (РА), псориаз, анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и др. [10–14], и, вероятно, других патологических состояний — как идиопатических, так и коморбидных, характерных для ИВЗ. К ним относят атеросклеротическое поражение сосудов [15, 16], почечную артериальную гипертензию [17], фиброз печени, легких и почек, миопатию, кардиомиопатию [18–20] и др.

Семейство ИЛ17 включает 6 цитокинов: ИЛ17А, ИЛ17В, ИЛ17С, ИЛ17D, ИЛ17Е (ИЛ25) и ИЛ17F [21, 22]. Наиболее мощной «провоспалительной» активностью обладает ИЛ17А (а также ИЛ17F), который является «маркерным» цитокином Th17-клеток. ИЛ17В, ИЛ17С и ИЛ17D также классифицируются как «провоспалительные» цитокины, а ИЛ17Е (известный также как ИЛ25), напротив, участвует в генерации Th2-клеток и ингибирует активацию Th17-клеток. Семейство рецепторов ИЛ17 (ИЛ17R) является уникальным типом рецепторов, состоящим из 5 субъединиц (ИЛ17RA → ИЛ17RE), которые имеют общий трансмембранный домен. Связывание ИЛ17 с соответствующим рецептором индуцирует активацию факторов транскрипции — NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), C/EBP (CCAAT/enhancer-binding proteins) и AP1 (activation protein-1) и др., регулирующих функцию генов многих «провоспалительных» цитокинов.

Дифференцировка и пролиферация Th17-клеток включает несколько стадий (инициация, амплификация и стабилизация). Ключевую роль в этом процессе играет ИЛ23, представитель суперсемейства гетеродимерных ИЛ12-цитокинов, включающего также ИЛ27 и ИЛ35. ИЛ12 и ИЛ23 содержат общую субъединицу (p40), ковалентно связанную с p19 в молекуле ИЛ23 или с p35 в ИЛ12, и обладают различной функциональной активностью, регулируя поляризацию иммунного ответа по Th17- и Th1-типу соответственно [23]. В присутствии ИЛ1, ИЛ21, ИЛ6 и трансформирующего фактора роста β (ТФРβ), которые инициируют дифференцировку Th0-в Th17-клетки и экспрессию ИЛ23R, ИЛ23 вызывает активацию основного фактора транскрипции Th17-клеток — RORγt (retinoic acid-receptor-related orphan receptor), что приводит к стабилизации и пролиферации «патогенного» фенотипа Th17-клеток. Существенную роль в регуляции функциональной активности Th17-клеток играют CD4+ Т-регуляторные клетки (T_{рег}), которые, ингибируя экспрессию RORγt, подавляют образование Th17-клеток, но под влиянием «провоспалительных» цитокинов могут трансформироваться в «патогенные» Th17-клетки — так называемый феномен «пластичности» Th17/T_{рег} [24]. Значение ИЛ23 в развитии ИВЗ подтверждено в серии исследований, в которых было показано, что делеция гена ИЛ23p19 у мышей предотвращает развитие артрита и ВЗК, а носительство определенных однонуклеотидных полиморфизмов (Single nucleotide polymorphism — SNP) ИЛ23-рецепторов (IL23R), а именно — rs11209026, ассоциируется со снижением риска развития болезни Крона (БК)

и АС. К другим генетическим полиморфизмам, связанным с регуляцией оси ИЛ23/ИЛ17, относятся SNP p40-субъединицы ИЛ23/ИЛ12 (IL12B), при БК и псориазе — фактор транскрипции STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3), регулирующий сигнализацию ИЛ23, TYK2 (non-receptor tyrosine-protein kinase 2), ассоциирующаяся с субъединицами рецепторов ИЛ12 и ИЛ23. Функционально важным цитокином оси ИЛ23/ИЛ17 является ИЛ22 (представитель суперсемейства цитокинов ИЛ10), который характеризует субпопуляцию Th22-клеток [25] и, с одной стороны, проявляет синергические эффекты с ИЛ17 в отношении развития воспаления, а с другой — участвует в защите тканей от повреждения (в том числе инфекционными агентами) и в процессах заживления и регенерации тканей.

Наряду с Th17-клетками, ИЛ17 синтезируются многими клетками, участвующими в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета, в ряде случаев независимо от ИЛ23, которые локализованы в различных тканях (легкие, слизистая оболочка кишечника, кожа и др.). К ним относятся CD8+ Т-клетки, инвариантные естественные киллерные клетки (invariant natural killer T — iNKT), инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (mucosal-associated invariant T — MAIT), хелперные Т-клетки и естественные киллерные клетки (ЕКК), экспрессирующие иммуноглобулиноподобный рецептор киллерные клетки (killer cell immunoglobulin like receptor — KID3DL2), естественные Th17-клетки, лимфоидные тканевые индуксерные клетки (lymphoid tissue inducer — LTi), врожденные лимфоидные клетки группы 3 (group 3 innate lymphoid cells — ILC3), а также макрофаги, нейтрофилы и тучные клетки [26]. ИЛ17 оказывает разнообразные (плейотропные) эффекты на различные клеточные популяции, что и определяет фундаментальное физиологическое и патофизиологическое значение этого цитокина, связанное с индукцией синтеза широкого спектра цитокинов и хемокинов в различных тканях (табл. 1). Следует подчеркнуть, что сам по себе ИЛ17 обладает относительно слабой «провоспалительной» активностью, но проявляет мощное синергическое (или аддитивное) действие с другими цитокинами, в том числе ФНОα, ИЛ1β, ГМ-КСФ, интерфероном γ (ИФНγ). В аспекте патогенеза ИВЗ особое значение имеет синергизм между ИЛ17 и ФНОα, связанный со способностью ИЛ17 стабилизировать иРНК этого цитокина, тем самым усиливая его синтез и экспрессию ФНОα-рецепторов типа II [10].

Расширение представлений о роли оси ИЛ23/ИЛ17 в развитии ИВЗ послужило мощным стимулом для разработки генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и «малых» молекул, блокирующих эффекты цитокинов оси ИЛ23/ИЛ17 или внутриклеточную сигнализацию этих цитокинов [10, 27–29], некоторые из которых уже широко применяются для лечения ИВЗ, а другие проходят стадию клинических или преclinical исследований (табл. 2).

Хотя ИЛ17 обладает широким (в определенной степени уникальным) спектром «провоспалительных» и деструктивных эффектов при ИВЗ, клинические эффекты его блокирования непредсказуемы. Например, при РА МАТ к ИЛ17А менее эффективны, чем ингибиторы других «провоспалительных» цитокинов (ФНОα, ИЛ6) [30, 31]. Предполагается, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на ранних ста-

Таблица 1 Медиаторы воспаления, индуцируемые ИЛ17

Тип клеток	Медиаторы воспаления
Клетки сустава:	
синовиальные фибробласты	VEGF, RANKL, ИЛ6, ИЛ8, ПГЕ2, Г-КСФ, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, MMP13
макрофаги	ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, ПГЕ2, ИЛ10, ИЛ12, MMP11 (стромелизин)
нейтрофилы	ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ6, ГМ-КСФ, Г-КСФ, ангиогенные факторы
хондроциты	MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, MMP13, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL6, CXCL8, CCL2, CL20
остеокласты	RANKL, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, MMP13
остеобласты	RANKL, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, MMP13
Кератиноциты	ИЛ6, ИЛ8, ИЛ17C, CCL20, CXCL8, CXCL1, антимикробные пептиды
Эндотелиальные клетки	ИЛ6, ИЛ1 β , ГМ-КСФ, CXCL8, CXCL1, CCL2, ICAM1, VCAM1, E-селектин, соотношение VAX-BCL2
Сосудистые гладкомышечные клетки	ИЛ6, ИЛ8, CCL20, CCL2, ICAM1, VCAM1, MMP1, MMP9
Миобласты	ИЛ6, ИЛ8, CCL20
Миотрубки	ИЛ6
Кардиомиоциты	CXCL2, соотношение VAX-BCL2, оксид азота
Кардиальные фибробласты	ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО α , ТФР β , ГМ-КСФ, Г-КСФ, CXCL1, CCL2, MMP1, MMP2, MMP3, MMP9, коллаген типа I, коллаген типа III, периостин
Гепатоциты	ИЛ6, ИЛ23, ИЛ8, CXCL2, CCL2, CCL20, периостин, СРБ
Билиарные эпителиальные клетки	ИЛ6, ИЛ1 β , ИЛ23, ИЛ8, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL6, CCL2, CCL20
Клетки печени	ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО, ТФР β , ИЛ8, CXCL1, коллаген типа I, актин гладкомышечных клеток- α
Купферовские клетки	ИЛ6, ИЛ1 β , ФНО, ТФР β

Примечание. VEGF – эндотелиальный сосудистый фактор роста, ПГЕ2 – простагландин E2, Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, MMP – матриксная металлопротеиназа, ФНО α – фактор некроза опухоли α , ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, СРБ – С-реактивный белок.

диях РА, в период формирования «провоспалительного» потенциала аутоантител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ). По данным экспериментальных исследований (коллагеновый артрит), ИЛ23 индуцирует активацию Th17-клеток, которые синтезируют ИЛ21 и ИЛ22, подавляющие активность фермента β -галактозид- α 2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазмобластах и плазматических клетках, что в свою очередь способствует формированию «провоспалительного» профиля гликозилирования АЦБ [32].

Впечатляющие результаты были получены при псориазе, при котором «полный клинический эффект» (PASI100) ингибиторов ИЛ23 и ИЛ17 зарегистрирован у 50–70% пациентов и превосходил эффективность ингибиторов ФНО α [33–40]. При ПсА отмечена высокая, хотя и менее очевидная эффективность этих препаратов (по сравнению с ингибиторами ФНО α) в отношении артрита, энтезита и дактилита [41–45], что связывают с более выраженной экспрессией ФНО α , чем ИЛ17, в суставах, по сравнению с кожей [46]. В недавних исследованиях было показано, что МАТ к ИЛ12/23 p40 (устекинумаб) [47, 48] и МАТ к ИЛ23p19 (рисанкизумаб) [49] не оказывают существенного влияния на клиническую активность АС и поражение аксиального скелета, в то время как МАТ к ИЛ17А (секукинумаб) весьма эффективно подавляют клинические проявления периферического (артрит, энтезит) и аксиального воспаления при АС [50–52]. Напротив, устекинумаб и ризанкизумаб эффективны при БК [53, 54], в то время как ингибиторы ИЛ17 не только оказались неэффективны, но и вызывали обострения заболевания или развитие кишечных грибковых инфекций [55, 56]. Эти неожиданные результаты связывают с тем, что в кишечнике ИЛ17А выполняет как «протективные», так и «патогенные» функции, причем ИЛ23-независимый синтез ИЛ17А участвует в физиологической регуляции кишечной проницаемости, модулируя функциональную активность окк-

людина (белок, который расположен в плотных контактах, обеспечивающих барьерную функцию кишечника) [57]. Поскольку АС ассоциируется с «латентными» ВЗК (15%), а субклинический микроскопический колит имеет место у 60% пациентов [58], эти данные могут иметь значение для рационального выбора терапии. Например, можно предположить, что ингибиторы ИЛ23 могут быть эффективны при субтипе АС, ассоциированном с воспалением кишечника. Хотя нельзя исключить, что недостаточная эффективность ингибиторов ИЛ23 при АС связана с методическими погрешностями при проведении соответствующих исследований, недавно было продемонстрировано патогенетическое значение ИЛ23-независимого синтеза ИЛ17 в энтезисах и аксиальном скелете различными клетками (CD8+ цитотоксические Т-клетки, $\gamma\delta$ Т-клетки, «врожденные» иммунные клетки, CD15+ нейтрофилы, тучные клетки и др.) [59]. Обсуждается снижение «пластичности» зрелых Th17-клеток в направлении формирования «патогенной» субпопуляции, связанной не с ИЛ23, а с другими «провоспалительными» цитокинами (например, механизма «транс-презентации» ИЛ6) [60, 61].

Гетерогенность патогенетических механизмов ИВЗ на модели ПсА была недавно продемонстрирована в исследованиях, позволивших выделить несколько фенотипических кластеров Th1- и Th17-клеток в периферической крови пациентов [62]. При этом пациенты с Th17-фенотипом лучше «отвечали» на ингибиторы ИЛ17А (секукинумаб), пациенты с низким соотношением Th1/Th17-клеток – на ингибиторы ФНО α , группа с высоким соотношением Th1/Th17 с тяжелым поражением суставов – на ингибиторы ФНО α , а с преобладанием поражения кожи – на секукинумаб, и, наконец, пациенты с Th1-фенотипом – на устекинумаб. Эти данные, хотя и являются предварительными, открывают новые перспективы персонализированной терапии ИВЗ, связанных с активацией оси ИЛ23/ИЛ17.

Таблица 2 Препараты, ингибирующие патологическую активацию оси ИЛ23/ИЛ17

Препарат	Показания к назначению					
	псориаз	ПсА	АС	ВЗК	РА	другие
<i>мАТ к ИЛ17А</i>						
Секукинумаб (Novartis)	+	+	+	–	Фаза III	Алопеция (фаза II) Атопический дерматит (фаза II)
Иксекизумаб (Eli Lilly)	+	Фаза III	Фаза III		Фаза II	
<i>мАТ к ИЛ17А/ИЛ17F</i>						
Бимекизумаб (UCB)	Фаза II–III	Фаза II	Фаза II	Фаза II (ЯК)	Фаза II	
<i>мАТ к ИЛ17А-рецептору</i>						
Бродалумаб (AstraZeneca)	+	+	Фаза III	–	–	
<i>мАТ к ИЛ12/23 p40</i>						
Устекинумаб (Janssen)	+	+	Фаза III (не эффективен)	+ (БК) Фаза III (ЯК)	–	СКВ (фаза II) Атопический дерматит (фаза II)
Бриакинумаб (Abbott)	Фаза III (подан на регистрацию)			–	–	
<i>мАТ к ИЛ23 p19</i>						
Гузелкумаб (Janssen)	Фаза III (подан на регистрацию)	Фаза II			Фаза II	
Тилдракизумаб (Merck)	Фаза III (подан на регистрацию)	Фаза II	Фаза II			
Ризанкизумаб (Boehringer Ingelheim, AbbVie)	Фаза III	Фаза II		Фаза II (БК)		Астма (фаза II)
Бразикумаб (AstraZeneca)				Фаза II (БК)		
Мирикизумаб (Eli Lilly)	Фаза II			Фаза II (БК, ЯК)		
<i>Ингибиторы Янус-киназ</i>						
Тофациитиниб JAK1, JAK2, JAK3 (Pfizer)	+	Фаза III (подан на регистрацию)	–	+ (ЯК)	+	ЮИА (фаза III) Атопический дерматит (фаза II) Дерматомиозит (фаза I) СКВ (фаза I)
Барицитиниб JAK1, JAK2 (Eli Lilly)	Фаза III (не эффективен)	Фаза III			+	СКВ (фаза II) Атопический дерматит (фаза II)
Филготиниб JAK1 (Galapagos)		Фаза II	Фаза II	Фаза III (БК, ЯК)		Синдром Шегрена (фаза II) Кожная волчанка (фаза II)
Упадацитиниб JAK1 (AbbVie)		Фаза III		Фаза III (ЯК) Фаза II (БК)		Атопический дерматит (Фаза II)
BMS-986165 TYK2 (Bristol-Myers Squibb)	Фаза II–III					БК (фаза II) ЯК (фаза II) СКВ (фаза II)

Примечание. мАТ – моноклональные антитела, ЯК – язвенный колит, СКВ – системная красная волчанка, ЮИА – ювенильный идиопатический артрит

Большой интерес представляет возможность модуляции оси ИЛ23/ИЛ17 с использованием низкомолекулярных химически синтезированных препаратов (тофациитиниб, барицитиниб и др.), ингибирующих внутриклеточные «сигнальные» молекулы – JAK (Янус-киназы), так называемые Якинибы (Jak inhibitors), которые с успехом применяются для лечения РА [27–29]. Теоретическим обоснованием их эффективности при псориазе, ПсА, АС и ВЗК является модуляция оси ИЛ23/ИЛ17 за счет блокирования JAK2-TYK2/STAT3-STAT4, JAK1-TYK2-STAT5, участвующих в сигнализации ИЛ12, ИЛ23, ИЛ21, ИЛ22 и, вероятно, других патогенетически значимых для каждого конкретного заболевания воспалительных медиаторов (ИЛ15, ИФНγ и др.) [63–66]. Установлена эффективность тофациитиниба у пациентов с ПсА, резистентных к БПВП [67] и ингибиторам ФНОα [68], в отношении всех основных доменов ПсА – псориаза, артрита, дактилита и энтезита [69]. Ранее была продемонстрирована эффективность тофациитиниба при псориазе [70–72]. Получены данные об

эффективности тофациитиниба при АС [73, 74], особенно у пациентов с активным воспалением позвоночника (по данным МРТ) и высоким уровнем СРБ, а также при ЯК и, в меньшей степени, при БК [75, 76]. С точки зрения расширения возможностей терапии ингибиторами JAK особый интерес представляет селективная блокада TYK2, участвующей в сигнализации ИЛ12 и ИЛ23. Предварительные результаты свидетельствуют об эффективности ингибитора TYK2, BMS-986165, при псориазе [77].

В заключение необходимо подчеркнуть, что в рамках концепции «трансляционной» медицины решающие доказательства значения оси ИЛ23/ИЛ17 в иммунопатогенезе псориаза, ПсА, АС и ВЗК были получены в процессе именно клинических исследований, продемонстрировавших высокую эффективность и приемлемую безопасность ГИБП или «малых молекул», модулирующих активность ИЛ17 и ИЛ23 при широком круге ИВЗ. Полученные результаты имеют не только большое клиническое, но и фундаментальное теоретическое значение для рас-

Таблица 3 Предварительные рекомендации по выбору ингибиторов оси ИЛ23/ИЛ17 при ИВЗ

Класс препарата	Препарат	Псориаз	ПсА	АС	ВЗК	Сопутствующие заболевания			
						рак	ожирение	атеросклероз	ЗСН
Ингибиторы ФНО α	Этанерцепт	++	++	+	–	–	+	++	-/+
	МАТ к ФНО:	++	++	++	++	–	+	++	-/+
	инфликсимаб								
	адалимумаб цертолизумаба пэггол голимумаб								
Ингибиторы ИЛ12/23	Устекинумаб	+	+	–	++	+	++	+	+
Ингибиторы ИЛ17А	МАТ к ИЛ17:	++	++	+	X	?	++	?	+
	секукинумаб иксекизумаб								
Ингибиторы ИЛ17Р	Бродалумаб	+	+	?	X	?	++	?	+
Ингибиторы ИЛ23	МАТ к ИЛ23:	+	++	–	+	?	++	?	+
	гузелкумаб								
	тидракизумаб								
	ризанкизумаб								
Ингибиторы JAK	Тофацитиниб	+	+	+/-	+(ЯК)	?	++	+	+

Примечание. ЗСН – застойная сердечная недостаточность.

шифровки «таксономии» патогенетических механизмов ИВЗ, определяющих специфику иммуновоспалительного процесса, а следовательно, выбор наиболее эффективной персонифицированной «таргетной» терапии [78–82] с учетом коморбидной патологии (табл. 3) и разработку более эффективных и безопасных лекарственных препаратов, блокирующих патологическую активацию оси ИЛ23/ИЛ17 [83].

Дальнейшие клинические и фундаментальные исследования при ИВЗ должны быть направлены на более полную характеристику преобладающих типов иммунного ответа, локального и системного профиля синтеза цитокинов в зависимости от стадии заболевания (ранняя, развернутая, поздняя), «тканеспецифических» эффектов, типов межклеточных взаимодействий и реципрокных «обратных связей» между цитокинами в рамках «цитокиновой сети».

ЛИТЕРАТУРА

1. El-Gabalawy H, Guenther LC, Bernstein CN. Epidemiology of immune-mediated inflammatory diseases: incidence, prevalence, natural history, and comorbidities. *J Rheumatol Suppl.* 2010;85:2-10. doi: 10.3899/jrheum.091461
2. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонифицированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
3. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med.* 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
4. Parkes M, Cortes A, van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. *Nat Rev Genet.* 2013;14:661-73. doi: 10.1038/nrg3502
5. Ellinghaus D, Jostins L, Spain SL, et al. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet.* 2016;48:510-8. doi: 10.1038/ng.3528
6. Cotsapas C, Voight BF, Rossin E, et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. *PLoS Genet.* 2011;7:e1002254. doi: 10.1371/journal.pgen.1002254
7. Farh KK, Marson A, Zhu J, et al. Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature.* 2015;518:337-43. doi: 10.1038/nature13835
8. Annuziati F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:626-35. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.001
9. Isalovic N, Daigo K, Mantovani A, Selmi C. Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. *J Autoimmun.* 2015;60:1-11. doi: 10.1016/j.jaut.2015.04.006
10. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and Th17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11:763-76. doi: 10.1038/nrd3794
11. Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Jun 21. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5
12. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Molec Med.* 2016;22:230-41. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001
13. Benedetti G, Miossec P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol.* 2014;44:339-47. doi: 10.1002/eji.201344184

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Статья предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные в статье, отражают точку зрения авторов, которая не обязательно совпадает с точкой зрения фармацевтических компаний.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

14. Fragoulis GE, Siebert S, McInnes IB. Therapeutic targeting of IL-17 and IL-23 cytokines in immune-mediated disease. *Ann Rev Med.* 2016;67:337-53. doi: 10.1146/annurev-med-051914-021944
15. Allam G, Abdel-Moneim A, Gaber AM. The pleiotropic role of interleukin-17 in atherosclerosis. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1412-8. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.110
16. Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev.* 2017;16(9):984-91. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009
17. Cortvrindt C, Speeckaert R, Moerman A, et al. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology.* 2017;49(3):247-58. doi: 10.1016/j.pathol.2017.01.003
18. Ramani K, Biswas PS. Interleukin-17: Friend or foe in organ fibrosis. *Cytokine.* 2019;120:282-8. doi: 10.1016/j.cyto.2018.11.003
19. 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.00344.2
20. Chackelevicius CM, Gambaro SE, Tiribelli C, Rosso N. Th17 involvement in nonalcoholic fatty liver disease progression to non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 7;22(41):9096-103.
21. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol.* 2011;23:613-9. doi: 10.1016/j.coi.2011.07.006
22. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
23. Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS. The Immunobiology of the Interleukin-12 Family: Room for Discovery. *Immunology.* 2019;50(4):851-70. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.011
24. Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev.* 2014;13:668-77. doi: 10.1016/j.autrev.2013.12.004
25. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov.* 2014;13:21-38. doi: 10.1038/nrd4176
26. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:479-89. doi: 10.1038/nri2800
27. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, et al. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(12):843-62. doi: 10.1038/nrd.2017.201
28. Gadina M, Johnson C, Schwartz D, et al. Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: The present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):499-514. doi: 10.1002/JLB.5RI0218-084R
29. Насонов ЕЛ, Лила АМ. Ингибиторы Янус-киназ при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: новые возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(1):8-16 [Nasonov EL, Lila AM. Janus kinase inhibitors in immuno-inflammatory rheumatic diseases: new opportunities and prospects. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(1):8-16 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-8-16
30. Robert M, Miossec P. IL-17 in Rheumatoid Arthritis and Precision Medicine: From Synovitis Expression to Circulating Bioactive Levels. *Front Med (Lausanne).* 2019;5:364. doi: 10.3389/fmed.2018.00364
31. Kunwar S, Dahal K, Sharma S. Anti-IL-17 therapy in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* 2016;36:1065-75. doi: 10.1007/s00296-016-3480-9
32. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2017;18(1):104-13. doi: 10.1038/ni.3579
33. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371:326-38. doi: 10.1056/NEJMoa1314258
34. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet.* 2015;386:541-51. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60125-8
35. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:405-17. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.041
36. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):132-9. doi: 10.1111/bjd.16008
37. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet.* 2017;390:276-88. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31279-5
38. Papp KA, Reich K, Blauvelt A, et al. Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(6):1098-106. doi: 10.1111/jdv.15400
39. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376:1551-60. doi: 10.1056/NEJMoa1607017
40. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650-61. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6
41. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17a in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2015;373:1329-39. doi: 10.1056/NEJMoa1412679
42. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015;386:1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5
43. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709
44. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet.* 2013;382:780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
45. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655
46. Belasco J, Louie JS, Gulati N, et al. Comparative genomic profiling of synovium versus skin lesions in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2015;67:934-44. doi: 10.1002/art.38995
47. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2019;71(2):258-70. doi: 10.1002/art.40728

48. Mease P. Ustekinumab Fails to Show Efficacy in a Phase III Axial Spondyloarthritis Program: The Importance of Negative Results. *Arthritis Rheum.* 2019;71(2):179-81. doi: 10.1002/art.40759
49. Baeten D, Ostergaard M, Wei JC, et al. Risankizumab, an IL-23 inhibitor, for ankylosing spondylitis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, dose-finding phase 2 study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(9):1295-302. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213328
50. Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534-48. doi: 10.1056/NEJMoa1505066
51. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1070-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209730
52. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology.* 2018;58(5):859-68. doi: 10.1093/rheumatology/key3
53. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946-60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773
54. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2017;389:1699-709. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30570-6
55. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61:1693-700. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301668
56. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2016;111:1599-607. doi: 10.1038/ajg.2016.298
57. Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, et al. Interleukin-23-independent il-17 production regulates intestinal epithelial permeability. *Immunity.* 2015;43:727-38. doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.003
58. Jacques P, van Praet L, Carron P, et al. Pathophysiology and role of the gastrointestinal system in spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:569-82. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.012
59. Hasegawa E, Sonoda KH, Shichita T, et al. IL-23-independent induction of IL-17 from $\gamma\delta$ T cells and innate lymphoid cells promotes experimental intraocular neovascularization. *J Immunol.* 2013;190:1778-87. doi: 10.4049/jimmunol.1202495
60. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Jun;17(6):395-412. doi: 10.1038/nrd.2018.45
61. Насонов ЕЛ, Лиля АМ. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды. Научно-практическая ревматология. 2017;55(6):590-9 [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: Achievements, prospects, and hopes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6):590-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-590-599
62. Miyagawa I, Nakayamada S, Nakano K, et al. Precision medicine using different biological DMARDs based on characteristic phenotypes of peripheral T helper cells in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):336-44. doi: 10.1093/rheumatology/key069
63. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 1;58(2):197-205. doi: 10.1093/rheumatology/key070
64. Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs.* 2019;33(1):15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
65. Kubo S, Nakayamada S, Sakata K, et al. Janus Kinase Inhibitor Baricitinib Modulates Human Innate and Adaptive Immune System. *Front Immunol.* 2018;9:1510. doi: 10.3389/fimmu.2018.01510
66. Hammitzsch A, Chen L, de Wit J, et al. Inhibiting ex-vivo Th17 responses in Ankylosing Spondylitis by targeting Janus kinases. *Sci Rep.* 2018;8(1):15645. doi: 10.1038/s41598-018-34026-1
67. Mease P, Hall S, Fitzgerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med.* 2017;377:1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975
68. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377:1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977
69. Nash P, Coates LC, Fleischmann R, et al. Efficacy of Tofacitinib for the Treatment of Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *Rheumatol Ther.* 2018;5(2):567-82. doi: 10.1007/s40744-018-0131-5
70. Krueger J, Clark JD, Suarez-Farinas M, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: a randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1079-90. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1318
71. Bachelez H, van de Kerkhof PC, Strohal R, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2015;386:552-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62113-9
72. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H, et al. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2015;172:1395-406. doi: 10.1111/bjd.13551
73. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1340-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210322
74. Maksymowych WP, Heijde DV, Baraliakos X, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(8):1390-9. doi: 10.1093/rheumatology/key104
75. Fernandez-Clotet A, Castro-Poceiro J, Panes J. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(11):881-92. doi: 10.1080/1744666X.2018.1532291
76. Насонов ЕЛ, Абдулганиева ДИ, Файрушина ИФ. Место тофацитиниба в лечении воспалительных заболеваний кишечника. Терапевтический архив. 2019;91(2):101-8 [Nasonov EL, Abdulganieva DI, Fairushina IF. The use of Tofacitinib in the treatment of inflammatory bowel disease. *Therapeutic Archive.* 2019;91(2):101-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000155
77. Papp K, Gordon K, Thaci D, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med.* 2018 Oct 4;379(14):1313-21. doi: 10.1056/NEJMoa1806382
78. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med.* 2013;19:822-4. doi: 10.1038/nm.3260
79. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11:415-29. doi: 10.1038/nrrheum.2015.53
80. Livshits G, Kalinkovich A. Hierarchical, imbalanced pro-inflammatory cytokine networks govern the pathogenesis of chronic arthropathies. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26:7-17. doi: 10.1016/j.joca.2017.10.013
81. Gracey E, Dumas E, Yerushalmi M, et al. The ties that bind: skin, gut and spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(1):62-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000569
82. Siebert S, Millar NL, McInnes IB. Who did IL-23p19 inhibition fail in AS: a tale of tissue, trials or translation? *Ann Rheum Dis.* 2018 Oct 8. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213654
83. Bianchi E, Rogge L. The IL-23/IL-17 pathway in chronic inflammatory disease-new insight from genetics and targeted therapies. *Gen Immun.* 2019;20:415-25. doi: 10.1038/s41435-019-0067-y