

## IL-17 E SUA RELAÇÃO COM AS LESÕES PERIRRADICULARES: REVISÃO DE LITERATURA

### IL-17 AND ITS RELATIONSHIP TO PERIRRADICULAR INJURIES: LITERATURE REVIEW

Natasha Camara Ajuz Demier <sup>1</sup>

Kaline Romeiro <sup>1</sup>

Sabrina Brasil <sup>1</sup>

Flavio Alves <sup>1</sup>

#### RESUMO

A lesão perirradicular consiste em uma doença inflamatória de origem microbiana causada pelo desenvolvimento da infecção no sistema de canais radiculares. Citocinas pró-inflamatórias e imunoregulatórias são fundamentais para o desenvolvimento dessas lesões. No entanto, pouco se sabe sobre como e em que momento elas atuam nas diferentes fases de desenvolvimento da lesão.

A presença de bactérias e seus subprodutos metabólicos evocam reações imunológicas do hospedeiro, como a chegada de diferentes células do sistema de defesa aos tecidos periapicais, bem como produção de mediadores inflamatórios. Diversos estudos vêm sendo realizados para identificar os mediadores envolvidos na atividade de reabsorção óssea, permitindo uma melhor compreensão sobre a etiopatogenia das periapicopatias.

Além disso, investigações prévias sugerem que os linfócitos T CD4<sup>+</sup> são as células inflamatórias predominantes que se infiltram na patogênese das lesões periapicais e desempenham um papel importante no curso da doença. Células Th17, que compreendem uma subpopulação da T CD4<sup>+</sup> cujo produto principal é a interleucina IL-17.

A IL-17 é uma citocina pró-inflamatória que exerce efeitos potentes em diferentes tipos celulares da imunidade inata e é considerada uma ponte molecular entre o sistema imunológico inato e adaptativo. Ela também é responsável pelo início e propagação da inflamação, apresentando um papel importante na ligação da ativação da célula T para mobilização e ativação de neutrófilos. Neste contexto, a presente revisão da literatura discutiu o papel da IL-17 na formação e manutenção de lesões perirradiculares.

**Palavras-chave:** IL-17, lesões perirradiculares, linfócitos T

#### ABSTRACT

The periapical lesion is an inflammatory disease of microbial origin caused by infection development in the root canal system. Pro-inflammatory and immunoregulatory cytokines are essential for the development of these lesions. However, little is known about how and when they act in the different stages of injury development.

The presence of bacteria and their metabolic products evoke host immune reactions, such as the arrival of different cells of the defense system in periapical tissues, as well as the production of inflammatory mediators. Several studies have been carried out to identify the mediators involved in bone resorption activity, allowing a better understanding of the etiopathogenesis of periapicopathies.

In addition, previous investigations suggest that CD4 + T lymphocytes are the predominant inflammatory cells that infiltrate the pathogenesis of periapical lesions and play an important role in the course of the disease. Th17 cells, which comprise a subpopulation of CD4 + T, whose main product is interleukin IL-17.

IL-17 is a pro-inflammatory cytokine that has potent effects on different cell types of innate immunity and is considered a molecular bridge between the innate and adaptive immune systems. It is also responsible for the onset and spread of inflammation, playing an important role in linking T cell activation to neutrophil mobilization and activation. In this context, the present literature review discussed the role of IL-17 in the formation and maintenance of periradicular lesions.

**KEYWORDS:** IL-17, Periapical lesions, T Lymphocytes

1- Unigranrio

## INTRODUÇÃO

A lesão perirradicular consiste em uma doença inflamatória de origem microbiana, causada pela infecção do sistema de canais radiculares (Sasaki et al., 2016). A presença de bactérias e seus subprodutos metabólicos evocam reações imunológicas no hospedeiro (Yang et al., 2014), com infiltração de diferentes células imunes nos tecidos periapicais, bem como produção de mediadores inflamatórios (Stashenko et al., 1998, Marçal et al., 2010).

Diversos estudos vêm sendo realizados no intuito de identificar os mediadores inflamatórios envolvidos na atividade de reabsorção óssea, permitindo uma melhor compreensão da etiopatogenia das periacopatias (Brito et al., 2012, Bambirra et al., 2015, Ferreira et al., 2016). Além disso, investigações prévias sugerem que os linfócitos T CD4<sup>+</sup> são as células inflamatórias predominantes na patogênese das lesões periapicais e desempenham um papel importante no curso da doença (Kawashima et al., 1996, Colić et al., 2006).

Células Th17 compreendem uma subpopulação da T CD4<sup>+</sup> cujo produto principal é a interleucina IL-17 (Andrade et al., 2013), uma citocina pró-inflamatória que exerce efeitos potentes em diferentes tipos celulares e é considerada uma ponte molecular entre o sistema imunológico inato e adaptativo (Gaffen et al., 2006, Yu & Gaffen, 2008), Xiong & Peng, 2009). A IL-17 também é responsável pelo início e propagação da inflamação (Ferreira et al., 2016), apresentando um papel importante na ativação da célula T, para posterior mobilização e ativação de neutrófilos (Xiong et al., 2019). Devido a sua contribuição e desempenho imunológico na regulação clínica, a identificação e caracterização de moléculas relacionadas a resposta imunológica, a IL-17 tem sido de particular interesse.

O papel da IL-17 em doenças inflamatórias imuno-mediadas e em distúrbios relacionados a problemas ósseos e articulares, tem sido investigado. A sua importância já foi demonstrada em casos de periodontite, psoríase, artrite reumatoide e outras condições sistêmicas (Zenobia & Hajishengallis, 2015, Awang et al., 2014). No entanto, seu papel na patogênese das lesões inflamatórias ainda é pouco estudado. Neste contexto, a presente revisão da literatura discutiu o papel da IL-17 na formação e manutenção dessas lesões periradiculares.

## REVISÃO DE LITERATURA

Foram selecionados artigos que relacionem IL-17 com lesões perirradiculares, publicados entre 2002 e 2020. Estudos em humanos, modelo animal, *in vitro* e revisões foram incluídos. A busca foi realizada na base de dados PubMed através de uma estratégia de pesquisa pelas seguintes palavras-chaves: “*periapical disease*” or “*periradicular disease*” ou combinada com “*interleukin 17*”, “*IL-17*”, “*Th-17*”. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: disponibilidade do texto integral, publicação na língua inglesa, clareza no detalhamento metodológico e artigos que abordam os aspectos etiopatogênicos e imunológicos das lesões perirradiculares. Os artigos foram avaliados inicialmente pelo título e resumo e, posteriormente, pela leitura completa. Foram excluídos os artigos que sem correlação da IL-17 com as lesões perirradiculares.

### 1. Resposta imunológica a agressão tecidual

A defesa tecidual contra uma infecção é dividida em resposta imune inata e resposta imune adaptativa (Siqueira, 2011). A resposta imune inata, também denominada de resposta aguda, pode ser subdividida em resposta pré-inflamatória, onde macrófagos residentes e o sistema complemento tentam eliminar as bactérias invasoras; e resposta inflamatória, caracterizada pela indução de mudanças vasculares, extravasamento e migração de neutrófilos e monócitos diretos ao sítio infectado (Trowbridge & Emling, 1997)

Quando ocorre a persistência da agressão bacteriana, não eliminada pela resposta imune inespecífica, um dano tecidual é gerado, o que induz o desenvolvimento da resposta imune adaptativa, também denominada resposta crônica. Esta é iniciada quando antígenos microbianos em sua forma solúvel ou capturados por células apresentadoras de antígenos, chegam aos linfonodos (Siqueira, 2011).

A resposta imune adaptativa pode ser de dois tipos: humoral ou celular. A resposta imune humoral vai ser mediada por linfócitos B e seus produtos de secreção (anticorpos). Já a resposta imune celular, vai ser mediada por linfócitos T e seus produtos de secreção (na maioria citocinas) (Murphy et al., 2008).

Essa resposta é caracterizada por localizar a área afetada, eliminar o agente agressor, e remover o tecido danificado. O principal objetivo desta fase é preparar a área afetada para a cura do dano. Todo esse processo será regulado por mediadores químicos endógenos que são liberados no sítio de infecção (Tabela 1) (Siqueira, 2011)

<b>Patógenos</b>	<b>Moléculas</b>	<b>Células</b>
INTRACELULAR	Interferon	Macrófagos
	Anticorpos	Linfócitos Tc
		Células NK
EXTRACELULAR	Anticorpos	Neutrófilos
	Complemento	Macrófagos
		Eosinófilos

Tabela 1: Patógenos Intra e Extracelular (Siqueira & Saboia, 2000)

A formação de lesões inflamatórias perirradiculares representa uma reação defensiva, com respostas imunológicas específicas e inespecíficas à infecção oriunda do canal radicular, com expansão dos produtos tóxicos em direção à zona perirradicular (Colic, 2009). Uma ampla variedade de respostas imunes é desencadeada nos tecidos perirradiculares, o que leva ao estabelecimento de diferentes interações celulares (Andrade et al., 2013). Com o tempo, a reação do hospedeiro torna-se menos eficiente em relação à invasão microbiana ou a extensões de toxinas para a área apical e à medida que isto acontece, o aumento da lesão é desencadeado (Neville et al., 2004).

Segundo Takayanagi (2005a, 2005b), células do sistema imune têm papel importante na diferenciação e ativação de osteoclastos no processo de inflamação crônica. Em resposta à infecção, macrófagos, linfócitos T e outros tipos de células liberam mediadores químicos como prostaglandinas, bradicininas e também citocinas pró-

inflamatórias, como por exemplo, IL-6, IL-11, IL-17 e TNF- $\alpha$ , os quais vão atingir níveis elevados críticos que vão indiretamente estimular a osteoclastogênese

Lesões crônicas, tais como o granuloma ou cisto perirradicular, representam diferentes estágios do mesmo processo inflamatório (Colić et al., 2009, Fukada et al., 2009). Histologicamente, cistos e granulomas são formados por tecidos epiteliais proliferantes e de granulação infiltrados por diferentes células inflamatórias (Tani et al., 1992). Contudo, o desenvolvimento de lesões periapicais envolve a interação tanto da imunidade não específica, como mecanismos de imunidade específica (Colić et al., 2007).

## 2. A IL-17

As células T 17 (Th17) foram descritas no ano 2000 e reconhecidas cientificamente em 2005, modificando o paradigma da interação imunológica entre Th1/Th2 até então proposto (Infante-Duarte et al., 2000, Park et al., 2005; Harrington et al., 2007). O perfil de citocinas das células Th17 se caracteriza pela síntese de interleucina 21 (IL-21), da interleucina 22 (IL-22) e da interleucina 17 (IL-17), identificada por Yao et al., em 1995. A família da IL-17, portanto, pertencente à resposta Th17, e consiste em citocinas que participam tanto da resposta inflamatória aguda quanto da crônica.

A IL-17 é uma glicoproteína composta por 155 aminoácidos, secretada por células T CD4+ de memória (Th17), que age primeiramente em células endoteliais do estroma e células epiteliais como monócitos, para induzir a secreção de mediadores pró-inflamatórios (Fossiez et al., 1966). Trata-se de uma citocina que desempenha um papel pró-inflamatório fundamental na defesa do organismo contra bactérias, fungos extracelulares, e na patogenicidade de doenças autoimunes (Jiyeon & Martha, 2012). Isto é devido à sua capacidade de induzir cascatas potentes de eventos, que resultam em recrutamento de neutrófilos e resposta inflamatória, através da ativação e produção de múltiplas moléculas como quimiocinas, citocinas, proteínas de fase aguda e metaloproteinases de matriz, além dos peptídeos antimicrobianos. No entanto, a superprodução de IL-17 também pode ser verificada em cenários imunopatológicos de autoimunidade e inflamação crônica, promovendo inflamação excessiva e lesão tecidual no hospedeiro (Gaffen et al., 2014, Abusleme et al., 2017, Xiong et al., 2019).

Pacientes portadores da Síndrome de Job apresentam uma mutação no gene responsável pela produção da IL-17, estando assim, vulneráveis a infecções fúngicas e bacterianas. A deficiência da interleucina nestes casos está vinculada a desordens compatíveis com infecções pulmonares recorrentes, pneumatocele, abscessos provocados por *Staphylococcus ssp.*, candidíase mucocutânea, eczema e anormalidades ósseas. (Freeman & Holland, 2008).

### 3. O papel da IL-17 nas lesões perirradiculares

Estudos prévios demonstraram estreita relação entre IL-17 e processos relacionados com a reabsorção óssea (Van Benzooijen et al., 2001; Vernal et al., 2005). O papel dos linfócitos T na patogenicidade da lesão perirradicular tem sido muito discutido, já que são consideradas as células mais prevalentes no infiltrado inflamatório periapical (Yu & Stashenko, 1987). Estas células, ao serem sensibilizadas por células apresentadoras de antígenos, podem se diferenciar em linfócitos T CD4<sup>+</sup>, e são capazes de liberar citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, IL-17 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que exercem papel fundamental na regulação da reabsorção óssea característica da lesão perirradicular.

Ao atingirem níveis críticos, as citocinas estimulam células do estroma e osteoblastos a expressar RANKL (*receptor activator of NF-kB ligand*), e diminuir a produção de OPG (osteoprotegerina), que são moléculas que regulam a atividade do osteoclasto e estimulam a osteoclastogênese (Takayanagi, 2005a). Neste contexto, as citocinas desempenham um papel importante na modulação microambiente periapical, e, por conseguinte, são determinantes críticos na formação das lesões (Garlet, 2010).

O RANKL vai ser fundamental para a diferenciação das células precursoras de osteoclastos em osteoclastos propriamente dito, através da interação com o RANK, o qual está expresso na superfície destas células precursoras. A união de RANKL com RANK ativa uma cascata de transdução que leva a osteoclastogênese (Siqueira, 2011).

A OPG é uma molécula que também é produzida pelos osteoblastos e pelas células do estroma, e serve como um competidor do RANK, pelo RANKL, para inibir a osteoclastogênese e a ativação do osteoclasto (Boyle et al., 2003). O equilíbrio entre a expressão de RANKL (estimulante) e de OPG (inibidor) é que vai ditar a quantidade de

osso a ser reabsorvido. No entanto, esse equilíbrio é afetado em casos de inflamação, e há um aumento de produção de RANKL e uma diminuição da produção de OPG (Siqueira, 2011).

Toledo et al., (2019) investigaram o papel das células Treg e da Th17 na doença inflamatória periapical crônica, comparando a expressão de mediadores imunoregulatórios TGF- $\beta$ , IL-10 e CCL4 e mediadores pró-inflamatórios IL-17 e CCL20 e verificaram que ambos os tipos de citocinas estão presentes no tecido perirradicular.

A importância do papel da IL-17 no desenvolvimento de cistos e granulomas foi investigada por Ajuz et al., (2014). Os resultados demonstraram que a expressão da IL-17 foi significativamente maior em cistos do que em granulomas, e que cistos com camada epitelial fina demonstraram um aumento na expressão de IL-17 quando comparados com a camada epitelial hiperplásica. Também foi possível verificar que não houve correlação entre a expressão de IL-17 e a presença de sinais e sintomas, fístula ou tamanho da lesão.

O potencial envolvimento de células-tronco mesenquimais no sucesso e na atividade das lesões perirradiculares também já foi objeto de estudo, sendo comprovado um aumento na expressão tanto IL-17 como IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\mu$ , RANK-L (Araujo-Pires et al., 2014).

É sabido que a IL-17 medeia a angiogênese, o recrutamento de células inflamatórias e a indução de mediadores pró-inflamatórios por tecidos endoteliais e epiteliais (Ouyang et al., 2008). Ainda, pode exercer efeitos protetores e destrutivos durante o início e desenvolvimento da infecção endodôntica (Xiong et al., 2019). Além disso, sabe-se que quanto maior o número de dentes acometidos por infecção endodôntica, mais exacerbada será a inflamação. Por conseguinte, sabe-se que o aumento sérico dos níveis das citocinas pró-inflamatórias devido à infecção endodôntica pode afetar negativamente a saúde sistêmica (Cintra et al., 2016).

A IL-17 está envolvida na patogênese de doenças autoimunes e atua juntamente com outros mediadores inflamatórios para melhorar os processos patológicos (Kramer & Gaffen, 2015). Devido a importância das inter-relações entre os diferentes mediadores envolvidos na patogênese das lesões periapicais, é possível que a infecção endodôntica possa promover um desequilíbrio (Amar et al., 2003), levando a uma inflamação sistêmica

descontrolada (Bian et al., 2012). No futuro, mais estudos são necessários para verificar como a inflamação induzida por infecção endodôntica pode aumentar a patogênese de outras doenças, e qual o papel efetivo da IL-17 neste processo.

## **CONCLUSÃO**

Através do presente estudo, foi possível concluir que a IL-17 exerce papel fundamental na regulação da reabsorção óssea inflamatória e no desenvolvimento e manutenção das lesões perirradiculares.

## REFERÊNCIAS

- Sasaki H, Hirai K, Martins CM, Furusho H, Battaglino R, Hashimoto K. Interrelationship Between Periapical Lesion and Systemic Metabolic Disorders. *Curr Pharm Des.* 2016;22(15):2204-15. doi: 10.2174/1381612822666160216145107. PMID: 26881444; PMCID: PMC4856634.
- Yang S, Zhu L, Xiao L, Shen Y, Wang L, Peng B, Haapasalo M. Imbalance of interleukin-17+ T-cell and Foxp3+ regulatory T-cell dynamics in rat periapical lesions. *J Endod.* 2014
- Stashenko P, Teles R, D'Souza R. Periapical inflammatory responses and their modulation. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9(4):498-521. doi: 10.1177/10454411980090040701. PMID: 9825224.
- Marçal JR, Samuel RO, Fernandes D, de Araujo MS, Napimoga MH, Pereira SA, Clemente-Napimoga JT, Alves PM, Mattar R, Rodrigues V Jr, Rodrigues DB. T-helper cell type 17/regulatory T-cell immunoregulatory balance in human radicular cysts and periapical granulomas. *J Endod.* 2010 Jun;36(6):995-9. doi: 10.1016/j.joen.2010.03.020. PMID: 20478453
- de Brito LC, Teles FR, Teles RP, Totola AH, Vieira LQ, Sobrinho AP. T-lymphocyte and cytokine expression in human inflammatory periapical lesions. *J Endod.* 2012 Apr;38(4):481-5. doi: 10.1016/j.joen.2011.12.010. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22414833.
- Ferreira LG, Rosin FC, Corrêa L. Analysis of Interleukin 17A in periapical abscess and granuloma lesions. *Braz Oral Res.* 2016;30:S1806-83242016000100235. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0034. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27050938.
- Bambirra W Jr, Maciel KF, Thebit MM, de Brito LC, Vieira LQ, Sobrinho AP. Assessment of Apical Expression of Alpha-2 Integrin, Heat Shock Protein, and Proinflammatory and Immunoregulatory Cytokines in Response to Endodontic Infection. *J Endod.* 2015 Jul;41(7):1085-90. doi: 10.1016/j.joen.2015.03.002. Epub 2015 Apr 18. PMID: 25896261.
- Kawashima N, Okiji T, Kosaka T, Suda H. Kinetics of macrophages and lymphoid cells during the development of experimentally induced periapical lesions in rat molars: a quantitative immunohistochemical study. *J Endod.* 1996 Jun;22(6):311-6. doi: 10.1016/S0099-2399(96)80266-4. PMID: 8934992.
- mononuclear cells isolated from human periapical lesions and their in vitro production of Th1 and Th2 cytokines. *Arch Oral Biol.* 2006 Dec;51(12):1120-1129. doi: 10.1016/j.archoralbio.2006.05.003. Epub 2006 Jun 23. PMID: 16797478.
- Andrade AL, Nonaka CF, Gordón-Núñez MA, Freitas Rde A, Galvão HC. Immunoeexpression of interleukin 17, transforming growth factor  $\beta$ 1, and forkhead box P3 in periapical granulomas, radicular cysts, and residual radicular cysts. *J Endod.* 2013 Aug;39(8):990-4. doi: 10.1016/j.joen.2013.04.028. Epub 2013 May 21. PMID: 23880265.
- Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. The IL-17 cytokine family. *Vitam Horm.* 2006;74:255-82. doi: 10.1016/S0083-6729(06)74010-9. PMID: 17027518.
- Yu JJ, Gaffen SL. Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity. *Front Biosci.* 2008 Jan 1;13:170-7. doi: 10.2741/2667. PMID: 17981535.
- Xiong H, Wei L, Peng B. Immunohistochemical localization of IL-17 in induced rat periapical lesions. *J Endod.* 2009 Feb;35(2):216-20. doi: 10.1016/j.joen.2008.10.022. Epub 2008 Dec 13. PMID: 19166776.
- Ferreira LG, Rosin FC, Corrêa L. Analysis of Interleukin 17A in periapical abscess and granuloma lesions. *Braz Oral Res.* 2016;30:S1806-83242016000100235. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0034. Epub 2016 Mar 28. PMID: 27050938.
- Xiong H, Wei L, Peng B. The Presence and involvement of interleukin-17 in apical periodontitis. *Int Endod J.* 2019 Aug;52(8):1128-1137. doi: 10.1111/iej.13112. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30859589.
- Zenobia, C.; Hajishengallis, G. Basic biology and role of interleukin-17 in immunity and inflammation. *Periodontology* 2015, 69, 142–159.
- Awang, R.A.; Lappin, D.F.; MacPherson, A.; Riggio, M.; Robertson, D.; Hodge, P.; Ramage, G.; Culshaw, S.; Preshaw, P.M.; Taylor, J.; et al. Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflamm. Res.* 2014, 63, 1001–1012.
- Siqueira JF Jr (2011). *Treatment of endodontic infections.* Quintessence Publishing CO., 3 – 93.
- Trowbridge HO, Emling RC (1997). *Inflammation. A review of the process.* 5<sup>th</sup> ed. Chicago: Quintessence.
- Murphy K, Travers P, Walport M (2008). *Janeway's immunobiology.* 7<sup>th</sup> ed. New York: Garland Science.
- Andrade AL, Nonaka CF, Gordón-Núñez MA, Freitas Rde A, Galvão HC. Immunoeexpression of interleukin 17, transforming growth factor  $\beta$ 1, and forkhead box P3 in periapical granulomas, radicular cysts, and residual radicular cysts. *J Endod.* 2013 Aug;39(8):990-4. doi: 10.1016/j.joen.2013.04.028. Epub 2013 May 21. PMID: 23880265.
- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE (2004). *Patologia Oral e Maxilofacial.* 2<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 105 – 129.
- Takayanagi H (2005a). Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodontol Res* 40: 287 - 293.
- Takayanagi H (2005b). Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. *J Mol Med* 83: 170 - 179.
- Colic M, Gazivoda D, Vucevic D, Vasilijic S, Rudolf R, Lukic A (2009). Proinflammatory and immunoregulatory mechanisms in periapical lesions. *Mol. Immunol* 47: 101 – 113.
- Fukada SY, Silva TA, Garlet GP, Rosa AL, da Silva JS, Cunha FQ. Factors involved in the T helper type 1 and type 2 cell commitment and osteoclast regulation in inflammatory apical diseases. *Oral Microbiol Immunol.* 2009 Feb;24(1):25-31. doi: 10.1111/j.1399-302X.2008.00469.x. PMID: 19121066.

- Tani N, Osada T, Watanabe Y, Umemoto T. Comparative immunohistochemical identification and relative distribution of immunocompetent cells in sections of frozen or formalin-fixed tissue from human periapical inflammatory lesions. *Endod Dent Traumatol*. 1992 Aug;8(4):163-9. doi: 10.1111/j.1600-9657.1992.tb00237.x. PMID: 1291305.
- Colic M, Vasilijic S, Gazivoda D, Vucevic D, Marjanovic M, Lukic A (2007). Interleukin-17 plays a role in exacerbation of inflammation within chronic periapical lesions. *European Journal of Oral Sciences* 115: 315 – 320.
- Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL17 in Th cells. *J Immunol*. 165(11): 6107-15, 2000.
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy, TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 6(11): 1123-32, 2007.
- Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 6(11): 1133–41, 2005.
- Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK. Cutting edge: Human IL-17: A novel cytokine derived from T-cells. *J Immunol* 155(12): 5483-6, 1995.
- Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, Flores-Romo L, Ait-Yahia S, Maat C, Pin JJ, Garrone P, Garcia E, Saeland S, Blanchard D, Gaillard C, Das Mahapatra B, Rouvier E, Golstein P, Banchereau J, Lebecque S (1996). T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med* 183: 2593 - 2603.
- Jiyeon S, Martha S (2012). Diversity of IL-17-producing T lymphocytes. *Cell Mol Life Sci*.
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23/IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol*. 2014; 14: 585.
- Abusleme L, Moutsopoulos N. IL-17: Overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral Dis*. 2017; 23(7): 854-65.
- Freeman AF, Holland SM (2008). The hyper-IgE syndromes. *Immunol Allergy Clin North Am* 28(2): 277 – 291.
- Van Benzoijen RL, Papoulos SE, Lowik CW (2001). Effect of interleukin-17 on nitric oxide production and osteoclastic bone resorption: is there dependency on nuclear factor - kappaB and receptor activator of nuclear factor kappaB (RANK/RANKL) signaling? *Bone* 28: 378 - 386.
- Vernal R, Dutan N, Chaparro A, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J (2005). Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 32: 383 - 389.
- Yu SM, Stashenko P. Identification of inflammatory cells in developing rat periapical lesions. *J Endod*. 1987 Nov;13(11):535-40. doi: 10.1016/S0099-2399(87)80033-X. PMID: 3482098.
- Garlet GP, Cardoso CR, Mariano FS, Claudino M, de Assis GF, Campanelli AP, Avila-Campos MJ, Silva JS. Regulatory T cells attenuate experimental periodontitis progression in mice. *J Clin Periodontol*. 2010 Jul;37(7):591-600. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01586.x. PMID: 20642629.
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003). Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423: 337 - 342.
- Toledo AON, Couto AMD, Madeira MFM, Caldeira PC, Queiroz-Junior CM, Aguiar MCF. Cytokines and chemokines associated with Treg/Th17 response in chronic inflammatory periapical disease. *Braz Oral Res*. 2019 Oct 28;33:e093. doi: 10.1590/1807-3107bor-2019.vol33.0093. PMID: 31664358.
- Ajuz NC, Antunes H, Mendonça TA, Pires FR, Siqueira JF Jr, Armada L. Immunoexpression of interleukin 17 in apical periodontitis lesions. *J Endod*. 2014 Sep;40(9):1400-3. doi: 10.1016/j.joen.2014.03.024. Epub 2014 Jul 16. PMID: 25043329
- Araujo-Pires AC, Bigueti CC, Repeke CE, Rodini Cde O, Campanelli AP, Trombone AP, Letra A, Silva RM, Garlet GP. Mesenchymal stem cells as active prohealing and immunosuppressive agents in periapical environment: evidence from human and experimental periapical lesions. *J Endod*. 2014 Oct;40(10):1560-5. doi: 10.1016/j.joen.2014.02.012. Epub 2014 Apr 8. PMID: 25260726.
- Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity*. 2008 Apr;28(4):454-67. doi: 10.1016/j.immuni.2008.03.004. PMID: 18400188; PMCID: PMC3424508.
- Cintra LT, Samuel RO, Prieto AK, Sumida DH, Dezan-Júnior E, Gomes-Filho JE. Oral health, diabetes, and body weight. *Arch Oral Biol*. 2017 Jan;73:94-99. doi: 10.1016/j.archoralbio.2016.10.002. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27728825.
- Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol* 2007;78:1083–93. 29. Azadegan-Dehkordi F, Bagheri N, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. The role of Th1 and Th17 cells in glomerulonephritis. *J Nephropathol* 2015;4:32–7.
- Amar S, Gokce N, Morgan S, et al. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1245–9
- Bian Z, Guo Y, Ha B, et al. Regulation of the inflammatory response: enhancing neutrophil infiltration under chronic inflammatory conditions. *J Immunol* 2012; 188:844–53