



Revisión

Interleuquina-17A: posible mediador y diana terapéutica en la hipertensión

Raúl R. Rodríguez-Diez^{a,b}, Antonio Tejera-Muñoz^{a,b}, Macarena Orejudo^{c,d},
 Laura Marquez-Exposito^{a,b}, Laura Santos^{a,b}, Sandra Rayego-Mateos^{b,e},
 Elena Cantero-Navarro^{a,b}, Lucia Tejedor-Santamaria^{a,b}, Vanessa Marchant^{a,b},
 Alberto Ortiz^{b,f}, Jesús Egido^{c,d}, Sergio Mezzano^g, Rafael Selgas^{b,h},
 Juan F. Navarro-González^{b,i,j}, Jose M. Valdivielso^{b,e}, Carolina Lavoz^g
 y Marta Ruiz-Ortega^{a,b,*}

^a Laboratorio de Patología Renal y Vascular, Fundación Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz-Universidad Autónoma Madrid, Madrid, España

^b Red de Investigación Renal (REDINREN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Renal, Vascular and Diabetes Research Laboratory, Fundación Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz-Universidad Autónoma Madrid, Madrid, España

^d Spanish Biomedical Research Centre in Diabetes and Associated Metabolic Disorders (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^e Vascular and Renal Translational Research Group, Institut de Recerca Biomèdica de Lleida (IRBLleida), Lleida, España

^f Nephrology and Hypertension, Fundación Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz-Universidad Autónoma Madrid, Madrid, España

^g Laboratorio de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile

^h Instituto de Investigación La Paz (IdiPAZ), Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma, IRSIN, Madrid, España

ⁱ Unidad de Investigación y Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

^j Instituto de Tecnologías Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de La Laguna, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de noviembre de 2020

Aceptado el 15 de noviembre de 2020

Palabras clave:

Hipertensión

IL-17A

Respuesta inmune

Inflamación

Citoquinas

Enfermedad renal crónica

RESUMEN

La interleuquina 17A (IL-17A) es una citoquina proinflamatoria producida por células del sistema inmune, sobre todo por los linfocitos Th17 y los linfocitos $\gamma\delta$. En este trabajo, revisamos el papel de IL-17A en la patogenia de la hipertensión y de la lesión en órganos diana. Estudios en ratones han demostrado que la IL-17A aumenta la presión arterial, probablemente por acciones a varios niveles. Además, las concentraciones plasmáticas de IL-17A están ya aumentadas en pacientes con hipertensión arterial ligera o moderada. Estudios preclínicos sobre hipertensión arterial han detectado células productoras de IL-17A en órganos diana, como corazón, vasos y riñón. En pacientes con nefrosclerosis hipertensiva existe infiltración del riñón por linfocitos Th17 y linfocitos $\gamma\delta$ que expresan IL-17A. Además, en modelos experimentales de hipertensión el bloqueo de IL-17A, mediante estrategias génicas, o utilizando anticuerpos neutralizantes, disminuye la presión arterial por acciones sobre la pared vascular y el transporte tubular de sodio y disminuye la lesión en órganos diana. En conjunto,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mruizo@fjd.es (M. Ruiz-Ortega).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.009>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

los datos presentados en esta revisión sugieren que la IL-17A participa en la regulación de la presión arterial y en la génesis y mantenimiento de la hipertensión arterial, pudiendo constituir una diana terapéutica en el futuro.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Interleukin-17A: Possible mediator and therapeutic target in hypertension

ABSTRACT

Keywords:

Hypertension
IL-17A
Immune response
Inflammation
Cytokines
Chronic kidney disease

Interleukin-17A (IL-17A) is a proinflammatory cytokine produced by cells of the immune system, predominantly Th17 lymphocytes and $\gamma\delta$ lymphocytes. In this paper, we review the role of IL-17A in the pathogenesis of hypertension and target organ damage. Studies in mice have shown that IL-17A increases blood pressure, probably by acting on multiple levels. Furthermore, IL-17A plasma concentrations are already elevated in patients with mild or moderate hypertension. Preclinical studies on arterial hypertension have detected IL-17A-producing cells in target organs such as the heart, vessels and kidneys. Patients with hypertensive nephrosclerosis show kidney infiltration by Th17 lymphocytes and $\gamma\delta$ lymphocytes that express IL-17A. In addition, in experimental models of hypertension, blocking IL-17A by genetic strategies, or using neutralising antibodies, lowers blood pressure by acting on the vascular wall and tubule sodium transport and reduces damage to target organs. As a whole, the data presented in this review suggest that IL-17A participates in the regulation of blood pressure and in the genesis and maintenance of arterial hypertension, and may constitute a therapeutic target in the future.

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

La inflamación en la hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) se define como una elevación mantenida de la presión arterial por encima de los límites normales, siendo una enfermedad prevalente en nuestra sociedad, asociada con un aumento de la morbimortalidad cardiovascular¹. La HTA es una enfermedad silenciosa que puede cursar sin síntomas aparentes, pero puede ocasionar lesiones en órganos diana, como el sistema cardiovascular y los riñones, entre otros. Además, estos órganos están implicados en el control de la presión arterial, lo que contribuye a dificultar aún más la investigación en este campo. La etiología de la HTA esencial continúa sin estar completamente establecida y supone un intenso tema de debate entre la comunidad científica. Recientemente, se ha llamado la atención sobre la participación de la inflamación, los trastornos autoinmunes y el estrés oxidativo en el desarrollo y progresión de la HTA, así como el origen de las lesiones de órganos diana^{2–7}.

En los años 60 se presentaron las primeras evidencias de la participación de la respuesta inflamatoria en la HTA^{7,8}. Apoyando esta hipótesis, los pacientes hipertensos presentan niveles séricos elevados de varias citoquinas proinflamatorias, sugiriendo que la inmunidad innata, tanto celular como humoral, participa en la patogénesis de la HTA^{9–13}. Actualmente, y a pesar de la gran variedad de fármacos disponibles para su tratamiento, el control de la presión arterial no suele ser el óptimo en un número relevante de pacientes, lo que conlleva la existencia de daño orgánico relevante en los órganos

diana. Por ello son necesarias nuevas estrategias terapéuticas que mejoren el control de la presión arterial y protejan los órganos diana.

Entre las citoquinas potencialmente implicadas en la génesis y progresión del daño orgánico de la HTA, la interleuquina IL-17A ha adquirido un papel especialmente relevante y es una de las dianas terapéuticas más prometedoras, ampliamente estudiada en enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas, incluida la propia HTA y la enfermedad renal crónica (ERC)^{3,6,14}.

La presente revisión describe las principales características generales de la citoquina IL-17A y actualiza la información sobre su papel en la patogenia de la HTA y de la lesión de órganos diana.

Características generales de la citoquina IL-17A

En este apartado revisamos las citoquinas IL-17, sus receptores, las células productoras de IL-17A y las funciones de esta citoquina.

Las citoquinas IL-17 y sus receptores

La familia de citoquinas IL-17 tiene 6 miembros, que incluyen desde IL-17A hasta IL-17F, estando todos ellos implicados en la respuesta frente a infecciones por patógenos y en enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas¹⁵, siendo la citoquina IL-17A la más estudiada dentro del grupo. Esta fami-

lia de citoquinas presenta secuencias muy conservadas en mamíferos, de tal forma que entre las isoformas humanas y murinas de IL-17 existe una homología de secuencia entre el 62% en la IL-17A y el 88% en la IL-17B¹⁶. Los dos miembros que presentan mayor homología entre sí son la IL-17A y la IL-17F, que pueden formar heterodímeros¹⁷. La IL-17A, inicialmente denominada antígeno citotóxico humano asociado a linfocitos T-8, fue aislada por primera vez en 1993 a partir de un hibridoma de células T. Aunque el análisis de su ADNc demostró que presentaba cierta homología con un gen del *Herpesvirus samiri*, fue clasificada dentro del grupo de las citoquinas debido a que posee una secuencia inestable rica en adenilato-uridilato en la región 3' UTR y a que es capaz de inducir la síntesis de citoquinas¹⁸. A nivel molecular, IL-17A es una glicoproteína de 155 aminoácidos y con un peso molecular de 35 kDa, aunque de manera general da lugar a la formación de homodímeros unidos entre sí por un puente disulfuro^{16,19}. Las citoquinas IL-17 activan receptores de la misma familia, los IL-17R que constan de 5 miembros, nombrados desde IL-17RA hasta IL-17RE, y que también pueden formar homo y heterodímeros entre sí. Así, IL-17RA está presente en la mayoría de dímeros que se forman, y en una gran diversidad de tipos celulares, mayoritariamente en células inmunes, pero el resto de receptores son específicos de tipos celulares concretos²⁰. Asimismo, también existen diferencias en cuanto a la afinidad ligando-receptor entre los diferentes miembros, uniéndose IL-17A con mayor afinidad al IL-17RA, mientras que IL-17F se une preferentemente al IL-17RC^{19,21}. Estas diferencias de afinidad podrían ayudar a explicar la gran variabilidad en las respuestas desencadenadas por esta versátil familia de citoquinas.

Células productoras de IL-17A

Las primeras células descritas capaces de producir IL-17A fueron los linfocitos Th17 (células CD4+/IL-17A+). De manera general, los linfocitos T CD4+ participan activamente en la respuesta inmune, de tal forma que tras una estimulación antigénica los linfocitos CD4+ *naive* son activados, y se expanden y diferencian en las distintas subpoblaciones conocidas como T *helper* (Th)²². Dentro de estas subpoblaciones Th, se incluyen tanto los subtipos efectores Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 y Th folicular (Thf), como el subtipo de linfocito T regulador, denominado Treg, ampliando de este modo la visión clásica de únicamente dos subtipos Th (Th1 y Th2)^{23,24}. Cada subtipo Th se clasifica en función del patrón específico de citoquinas que producen y de los diferentes marcadores que expresan^{23,24}. Sin embargo, existe una gran plasticidad entre los diferentes subtipos, existiendo fenotipos celulares intermedios que son objeto de investigación, pero también de controversia²⁵⁻²⁸. La diferenciación a cada subtipo Th está dirigida por una combinación específica de citoquinas que activan factores de transcripción específicos²⁹⁻³². En este sentido, la combinación específica de las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, y/o IL-21 induce la diferenciación de linfocitos T humanos a Th17. Esta diferenciación puede además estar regulada por TGF- β 1 y es necesaria la activación tanto del factor ROR γ t (*Retinoid related Orphan Receptor γ t*) como de la proteína STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) para inducir la transcripción de genes que darán lugar a la transición fenotípica a Th17, como el gen de IL-23R³³⁻³⁷.

Una vez diferenciadas, las células Th17 secretan mayoritariamente IL-17A, pero también producen IL-22, IL-26 e IL-23, que ayudan a la estabilización de la estirpe, o quimioquinas que contienen el motivo C-C, como el ligando quimiocina-20 (CCL-20)^{29,30,33,38,39} (fig. 1). Con este patrón de secreción, las células Th17 tienen como principal función la defensa frente a patógenos en enfermedades infecciosas, pero también participan en la patogenia de diversas enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias del intestino, esclerosis múltiple, o enfermedades inflamatorias crónicas, incluidas la aterosclerosis y la HTA⁴⁰⁻⁴³. En este sentido, varios factores relacionados con el daño cardiovascular y renal, como la citoquina IL-6, la Angiotensina II (Ang II), el TGF- β 1, o el CTGF/CCN2 (*connective tissue growth factor*) participan en la generación de células Th17⁴⁴⁻⁴⁶. La IL-17A es producida por otras células además de las Th17, incluidos los linfocitos $\gamma\delta$ (fig. 1), y probablemente también por neutrófilos, células *invariant natural killer T cells*, células CD8+, células linfoides innatas y mastocitos, aunque en algunas de estas células existe controversia respecto a si solo son capaces de almacenar la IL-17A pero no de producirla, como podría ser el caso de los mastocitos^{30,37,47,48}.

Efectos celulares de IL-17A

IL-17A genera respuestas proinflamatorias que pueden variar sustancialmente en función del tipo celular y las condiciones patológicas^{9,10,11,13,49-54}. Una de las primeras evidencias de la implicación de IL-17A en la respuesta inflamatoria mostró que en sinoviocitos cultivados de pacientes con artritis reumatoide, IL-17A aumentaba los niveles de IL-6 e IL-8⁵⁴. Posteriormente, se observó que IL-17A inducía respuestas en diversas células inmunes, regulando varias funciones, como la quimiotaxis de monocitos, y el aumento de la producción de mediadores proinflamatorios, contribuyendo así a amplificar la respuesta inflamatoria en los tejidos dañados^{11,52,53,55,56} (fig. 2). Las acciones de IL-17A en las células del sistema inmune no están del todo esclarecidas, pudiendo además participar en el cambio de fenotipos de macrófagos⁵⁷, e inducir la degradación de matriz extracelular por neutrófilos, mediante la regulación de metaloproteinasas (MMPs)⁵⁸.

IL-17A en hipertensión

Los pacientes hipertensos presentan niveles plasmáticos elevados de citoquinas proinflamatorias, incluyendo la IL-17A⁵⁹⁻⁶¹. También se ha observado una clara asociación entre los niveles séricos elevados de IL-17A y un estado de pre-HTA^{41,61,62}. En esta misma línea, los niveles circulantes de IL-17A también están incrementados en diversas patologías que cursan con HTA asociada a enfermedades autoinmunes, incluyendo lupus eritematoso sistémico, así como en la preeclampsia y el rechazo crónico del trasplante^{2,10,62,63,64}. Además, el número elevado de células T CD4+ circulantes productoras de IL-17A también está aumentado en pacientes hipertensos⁵, apoyando aún más la hipótesis de la participación de IL-17A en el desarrollo y la progresión de la HTA. Aunque la HTA no ocasiona hipernatremia, incrementos leves

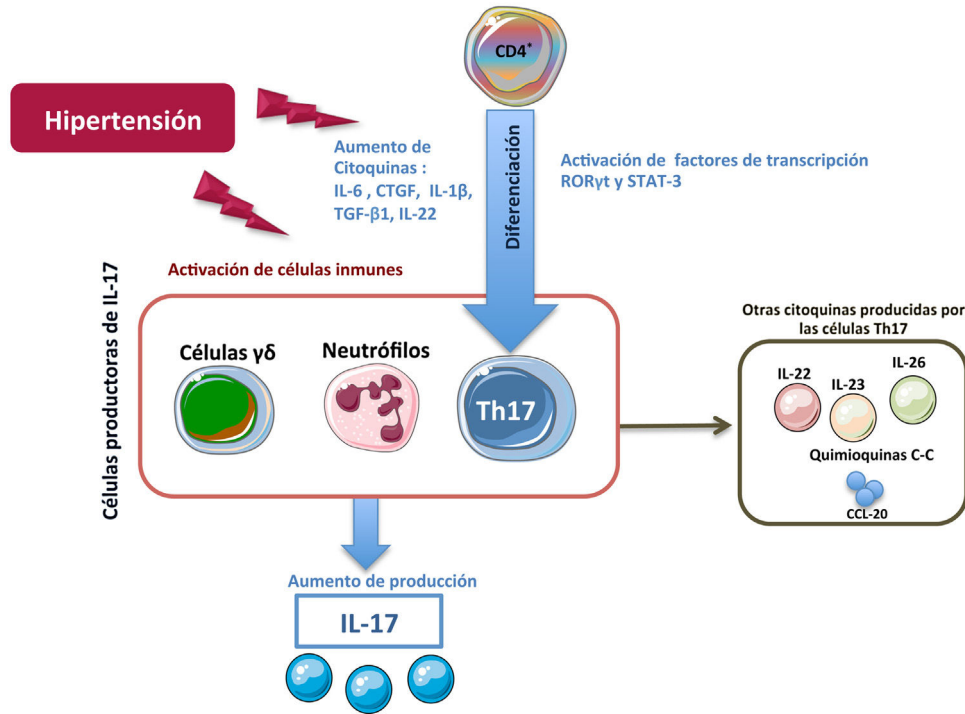


Figura 1 – Células productoras de IL-17A. En situaciones de hipertensión se ha descrito aumento de citoquinas inflamatorias y de activación de células inmunes que pueden contribuir a la producción de IL-17A.

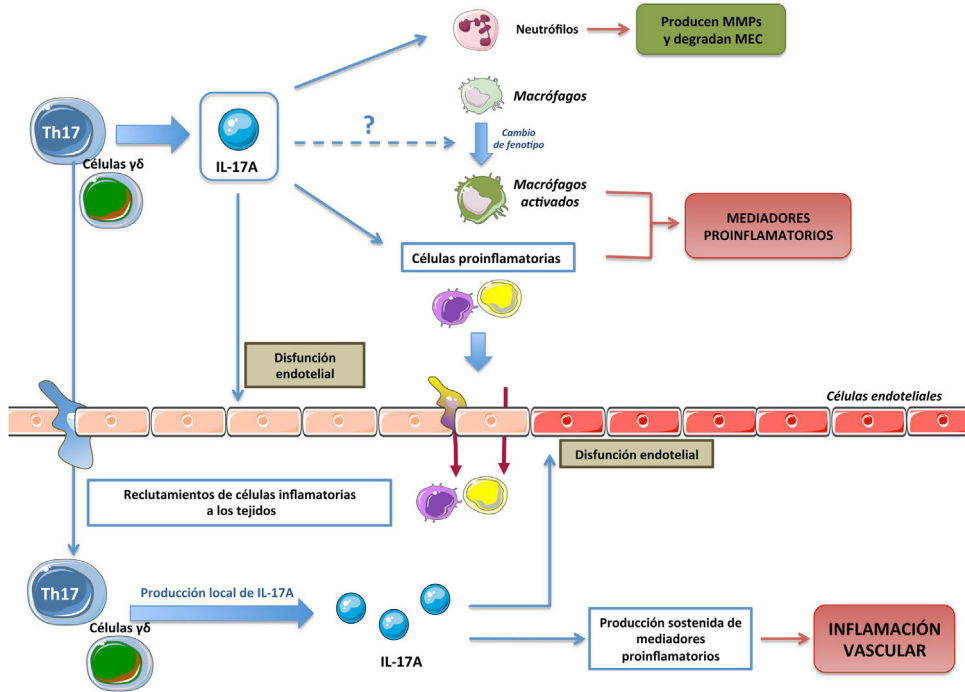


Figura 2 – Efectos de la producción de IL-17A por linfocitos (Th17 y γδT) en células inmunes y en la respuesta inflamatoria tisular.

en la concentración de sodio en pacientes hipertensos pueden dar lugar a la polarización de células T indiferenciadas a células Th17, favoreciendo la autoinmunidad, la inflamación y la sobreexpresión del cotransportador Na-K-2CL (NaKCl)⁷.

En pacientes con nefrosclerosis hipertensiva localizamos por primera vez células productoras de IL-17A en el riñón, que fueron identificadas como células Th17 (CD4+/IL-17A+) y linfocitos γδ⁶⁵.

Estudios preclínicos de IL-17A en hipertensión y en lesión en los órganos diana

A nivel experimental, existen numerosos datos apoyando el papel de los linfocitos T, en concreto de las células Th17 y su citoquina efectora IL-17A, en la regulación de la HTA². Las primeras evidencias surgieron en ratones deficientes en linfocitos T y B (ratones RAG1-/-), que estaban protegidos de la HTA y de las lesiones vasculares inducidas por la administración sistémica de Ang II. Experimentos de transferencia de células T y células B demostraron que solo las células T restauran los efectos de la Ang II en los ratones RAG1-/-⁶⁶. Otros de los procesos patológicos en los que se ha sugerido la participación de las células Th17 en la hipertensión pulmonar asociada a hipoxia⁶⁷ y la HTA causada por inmunosupresores inhibidores de la calcineurina, como ciclosporina A y tacrolimus⁶⁸.

Otros estudios preclínicos han mostrado la presencia de células que expresan IL-17A en los tejidos dañados por HTA, incluyendo el sistema cardiovascular y los riñones^{2,41,69}. De este modo, la administración de Ang II a ratones aumenta los linfocitos T infiltrantes que expresan IL-17A tanto en la adventicia como en la grasa periadventicial de la aorta⁴¹. Posteriormente, otros estudios identificaron los linfocitos Th17 y linfocitos $\gamma\delta$, como las células productoras de IL-17A en los riñones y aortas de ratones infundidos con Ang II⁶⁹.

Los linfocitos $\gamma\delta$ están implicados en la respuesta inmune frente a hongos y patógenos, así como en enfermedades autoinmunes^{70,71}. Se trata de células T no convencionales, que reconocen muchos microorganismos y transforman células huésped, actuando como la primera línea de defensa en tejidos periféricos^{72,73}. La IL-17A producida por estas células participa principalmente en la inmunidad antifúngica, como la respuesta frente a infección por *Candida albicans*⁷⁰; y en las etapas iniciales de patologías autoinmunes⁷⁴. Los linfocitos $\gamma\delta$ productores de IL-17A se generan en la periferia, pudiendo ser reclutados y acumulados en tejidos dañados, como la piel, contribuyendo a la inflamación sostenida, como se ha observado en la psoriasis⁷². Los linfocitos $\gamma\delta$ son también la principal fuente de IL-17A en los corazones hipertróficos de ratones infundidos con Ang II⁷⁵. En este sentido, se han observado linfocitos $\gamma\delta$ que expresan IL-17A en el riñón de pacientes hipertensos⁶⁵.

Estos datos sugieren la posibilidad de un nuevo abordaje terapéutico basado en la inhibición de estas células para hacer frente al daño tisular asociado a HTA.

Modulación de IL-17A en hipertensión experimental

Diversos estudios experimentales avalan la hipótesis de la participación de IL-17A en la patogenia de la HTA^{4,41,69,76}. En este sentido, el bloqueo de IL-17A mediante la deleción génica de la citoquina o de sus receptores, o mediante anticuerpos neutralizantes frente a IL-17A, disminuye la presión arterial en modelos experimentales de HTA^{41,69}. Sin embargo, la deficiencia del eje IL-17/IL-23 no modificó la HTA inducida por la combinación de DOCA (del inglés *deoxycorticosterone acetate*) y Ang II⁷⁷. Otros trabajos preclínicos demostraron que IL-17A

puede aumentar directamente la presión arterial, como se ha observado en el ratón transgénico que sobreexpresa IL-17A específicamente en queratinocitos⁷⁸, o por administración de IL-17A intraperitoneal (1 μ g/día)⁷⁶ o por vía sistémica^{65,79}. En estos dos últimos estudios la dosis de IL-17A administrada indujo niveles séricos similares a los detectados en sujetos con cifras de presión arterial en el rango de 120-130/80-89 mmHg⁶², valores que actualmente se considera que exceden los niveles óptimos⁸⁰. Otros estudios preclínicos observaron una asociación entre el aumento de la presión arterial inducido por IL-17A y la aparición de lesiones en órganos diana tales como disfunción endotelial, cambios estructurales y funcionales a nivel vascular y cardíaco o una respuesta inflamatoria a nivel cardíaco, vascular y renal^{67,76,79}. En su conjunto, estos datos sugirieron que niveles circulantes elevados de IL-17A podrían contribuir tanto al desarrollo de la HTA como a la inducción de lesión de órgano diana y postulan esta citoquina como potencial biomarcador y/o diana terapéutica.

Mecanismos moleculares regulados por IL-17A a nivel vascular

Entre los mecanismos que podrían contribuir al remodelado arterial asociado a HTA se encuentran la inflamación, el número y tamaño celular (proliferación, apoptosis y/o hipertrofia), cambios en el fenotipo celular y modificaciones en la composición de la matriz extracelular que pueden dar lugar a fibrosis vascular⁸¹ (fig. 3). IL-17A regula algunos de estos mecanismos a nivel vascular, a través de los cuales podría regular la HTA y el daño vascular asociado.

IL-17A y la respuesta inflamatoria en el daño vascular

La inflamación se define como una respuesta no específica que sufre un tejido ante una agresión producida por diferentes factores mecánicos, químicos o biológicos, y que tiene como finalidad la supresión del agente causante del daño y la reparación del tejido dañado⁸². Estudios epidemiológicos han demostrado que existe una importante conexión entre diferentes enfermedades inflamatorias crónicas y enfermedades cardiovasculares. En este sentido, la incidencia de infarto de miocardio está aumentada en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o psoriasis⁸³. Estos datos contribuyen a resaltar la importancia que tiene la respuesta inflamatoria en el desarrollo y la progresión de diversas patologías vasculares, como la vasculitis, los aneurismas, la HTA o la aterosclerosis^{83,84}.

Estudios recientes han evaluado el papel de la inflamación vascular y de citoquinas y quimioquinas concretas (vg MCP-1, IL-8, IP-10 e IL-17A) en la aparición y desarrollo de la disfunción endotelial asociada a HTA⁸⁵. IL-17A es una citoquina clave en la respuesta inflamatoria, incluido en el sistema cardiovascular (fig. 2). De hecho, la administración de IL-17A aumenta la expresión de múltiples genes proinflamatorios, incluidos *mcp-1* e *il-6*, en células musculares lisas vasculares (CMLVs) murinas en cultivo⁷⁹. Del mismo modo, la IL-17A potencia el efecto proinflamatorio de otras citoquinas en células endoteliales, CMLVs y macrófagos⁸⁶. Respaldando estos hallazgos, la

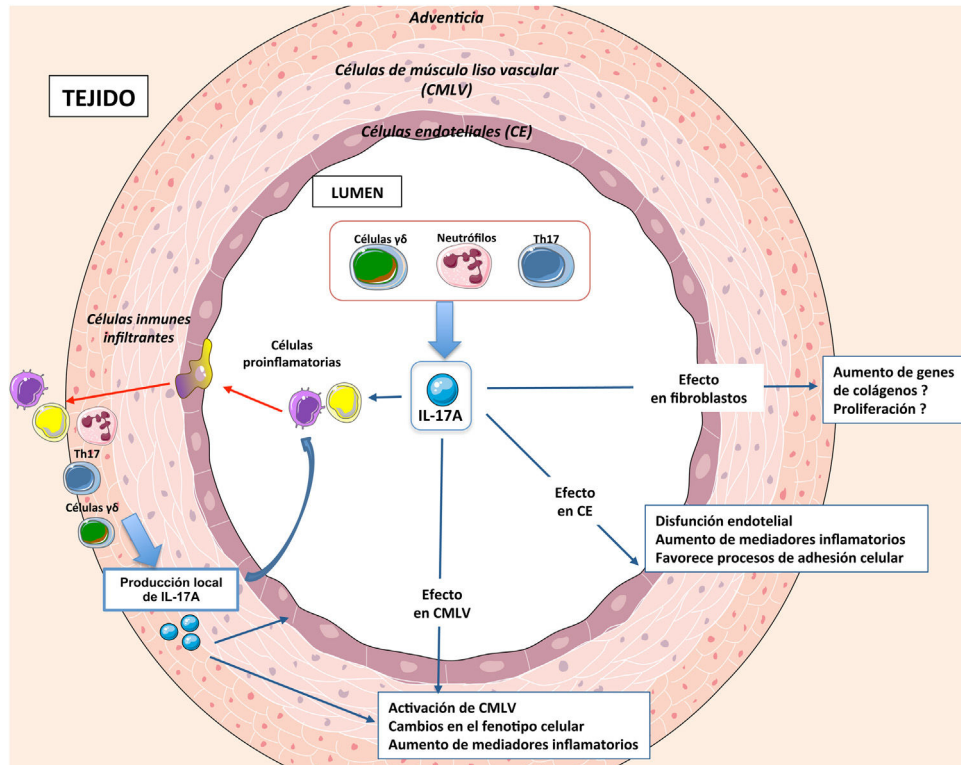


Figura 3 – Procesos regulados por IL-17A en patologías vasculares.

deficiencia genética de IL-17A disminuyó el infiltrado inflamatorio en la pared aórtica murina a niveles normales⁴¹.

Los principales mecanismos proinflamatorios activados por IL-17A incluyen la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), de óxido nítrico (NO), la activación del factor de transcripción factor nuclear-kappaB (NF- κ B), así como la regulación de diversas cascadas de señalización asociadas a proteínas quinasas, como RhoA/Rho-quinasa, proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPKs) o Akt^{2,14,52,53,55,65,76,78,87} (fig. 4). NF- κ B es una molécula clave en la regulación de la respuesta inflamatoria, y también en el remodelado vascular⁸⁸, que contribuye al desarrollo y la regulación del daño cardiovascular en la HTA, la aterosclerosis, la hipertrofia cardíaca, el infarto de miocardio o la formación de aneurismas^{88–92}. En células endoteliales de cordón umbilical humano (HUVEC) en cocultivo con células T (células Jurkat) demostraron que IL-17A facilita la inflamación endotelial, al inducir la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 y las quimiocinas CCL-20 y CXCR-4 en las células endoteliales de manera dependiente de la fosforilación de ERK1/2, y por tanto promueve la adherencia de las células T a las HUVEC⁸⁷ (fig. 4). Un estudio reciente ha demostrado que la sobreexpresión de IL-17A en células T en ratones provoca un aumento en la producción de ROS en células circulantes, disfunción vascular y fibrosis perivascular comparado con ratones control⁹³.

Últimamente se ha demostrado que el receptor TLR-4 (del inglés *Toll-like receptor 4*) participa en la HTA⁹⁴ y en la regulación de la inflamación renal experimental^{95,96}. En este sentido, los ratones deficientes en TLR-4 están parcialmente protegidos de la HTA y de la sobreproducción de ROS, la infiltración de macrófagos y la expresión de MCP-1 a nivel renal inducida

por Ang II⁹⁷. Curiosamente, el bloqueo de la IL-17A disminuyó considerablemente la expresión del mRNA de TLR-4 en riñón inducida por la infusión de Ang II, lo que sugiere una interconexión entre IL-17A y TLR-4 en la regulación de la HTA y lesión renal desencadenadas por Ang II⁶⁵.

IL-17A y disfunción endotelial

IL-17A induce disfunción endotelial y estrés oxidativo, a través de la vía de señalización intracelular RhoA/Rho-quinasa (ROCK), mediante fosforilación del residuo de treonina 495 de la óxido nítrico sintasa endotelial (de sus siglas en inglés eNOS Thr495) en aorta de ratón^{76,78,98,99} (fig. 4). Asimismo, los ratones deficientes de IL-17A están protegidos de la disfunción endotelial inducida por Ang II, evaluada como vasodilatación dependiente del endotelio, la contracción inducida por fenilefrina y la producción de ROS⁴¹. La vía RhoA/Rho-quinasa y la regulación del NO contribuyen a la HTA mediada por IL-17A, así como a la preeclampsia y a enfermedades autoinmunes asociadas con HTA, como el lupus eritematoso sistémico y el rechazo crónico del aloinjerto⁷⁶. La sobreexpresión condicional a nivel dérmico de IL-17A en queratinocitos causa una disfunción endotelial sistémica, asociada con una mayor formación de ROS y leucocitos inflamatorios circulantes CD11b⁺, aumento de la presión arterial sistólica, hipertrofia ventricular izquierda y reducción de la supervivencia en comparación con los controles⁷⁸. En células endoteliales, la IL-17A activa la expresión de eNOS y ciclooxigenasa-2 (COX-2) y esto se asocia a angiogénesis, determinada como proliferación, apoptosis, migración y tubulogénesis¹⁰⁰.

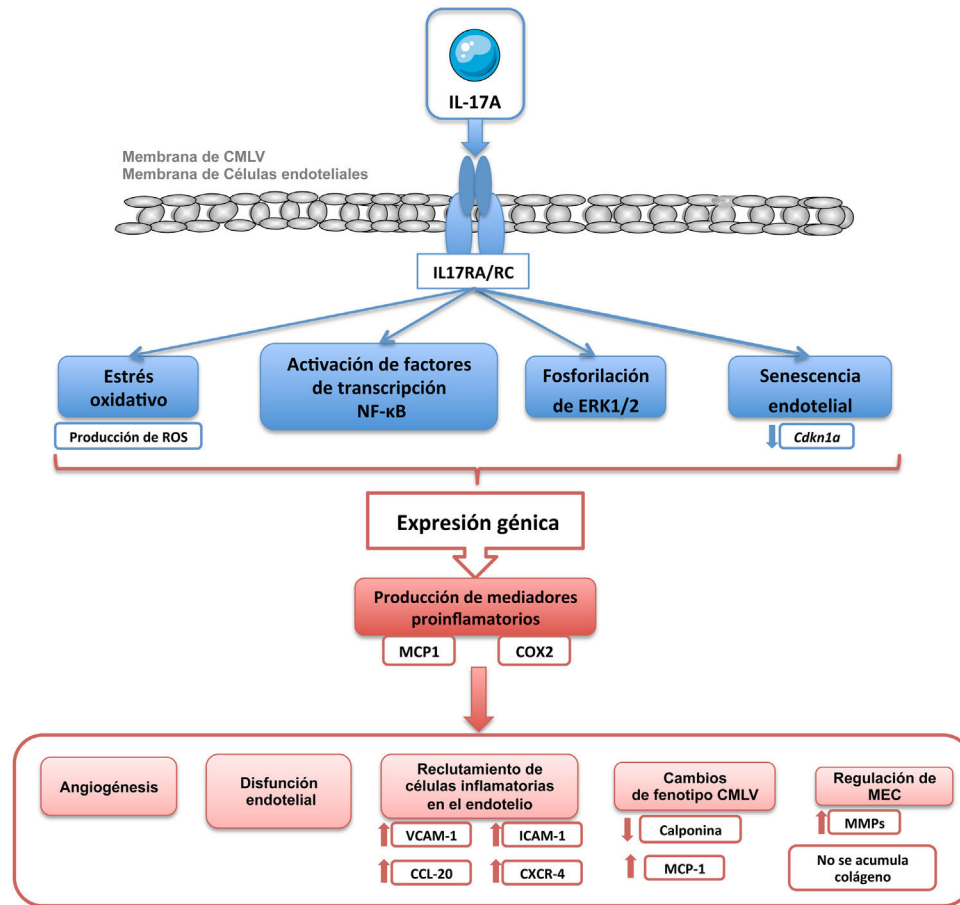


Figura 4 – Mecanismos moleculares regulados por IL-17A en células de músculo liso vascular y en células endoteliales.

IL-17A y matriz extracelular vascular

La rigidez arterial y la acumulación de matriz extracelular (MEC) pueden contribuir al remodelado vascular y ser la causa o la consecuencia de la HTA, siendo este tema aún muy controvertido¹⁰¹. Los estudios sobre el efecto de la modulación de IL-17A en la fibrosis vascular proporcionaron resultados variables. La administración de IL-17A en arterias mesentéricas de resistencia (AMRs) *in vivo* aumentó la rigidez vascular intrínseca (independiente de la geometría del vaso), lo cual podría contribuir al aumento en la presión arterial, pero no modificó la estructura tridimensional de la elastina ni los niveles de colágeno, principales componentes de la MEC en las AMRs⁷⁹. En esta misma línea, y apoyando la ausencia de efecto profibrótico de IL-17A a nivel vascular, en la estenosis experimental por ligadura parcial de arteria carótida caracterizada por remodelado vascular y el aumento de proteínas de MEC, la delección génica de IL-17A no modificó el porcentaje de estenosis pero sí redujo el remodelado exterior⁹⁸. Además, la delección de IL-17A en la aterosclerosis experimental en ratones deficientes en Apolipoproteína E (ApoE) no modificó el área de las placas ateroscleróticas ni los niveles de proteínas de MEC, tales como elastina y colágeno⁹⁸. Con respecto a la rigidez vascular inducida por la administración sistémica de Ang II, el bloqueo de IL-17A no mejoró la rigidez en las AMRs tras 2 semanas de

infusión⁷⁹, pero la delección génica de IL-17A revirtió los cambios en la rigidez inducidos por Ang II en la aorta a tiempos más largos de 4 semanas¹⁰². A nivel celular, IL-17A no modificó la expresión génica de factores profibróticos ni de componentes de la MEC en CMLVs cultivadas⁷⁹ (fig. 4). Sin embargo, estudios en cultivos de fibroblastos de aorta mostraron que IL-17A induce la expresión del gen de colágeno 3a1¹⁰². Estudios en ratones deficientes en células $\gamma\delta$ T o anticuerpos frente a $\gamma\delta$ T demuestran que se bloquea la producción de IL-17A en el corazón de ratones infundidos con Ang II asociado a una menor fibrosis cardíaca⁷⁵. En resumen, diversos estudios han demostrado efectos contradictorios de IL-17A sobre la fibrosis, sugiriendo que esta citoquina presenta acciones diferentes en función del tipo celular y la patología implicada¹⁰³.

IL-17A y el crecimiento y fenotipo celular

IL-17A regula el crecimiento celular en células cultivadas, aunque el efecto depende del tipo celular. De este modo, mientras que en cardiomiocitos IL-17A induce apoptosis¹⁰⁴, en CMLVs^{79,105}, fibroblastos¹⁰⁶ y células endoteliales¹⁰⁷ se ha postulado como un factor proliferativo y migratorio. En un contexto de microambiente tumoral, IL-17A desencadenó proliferación celular y transición epitelio-mesénquima (TEM) evidenciado fundamentalmente por la inhibición de marcadores epiteliales, como E-cadherina, y el aumento de marcadores

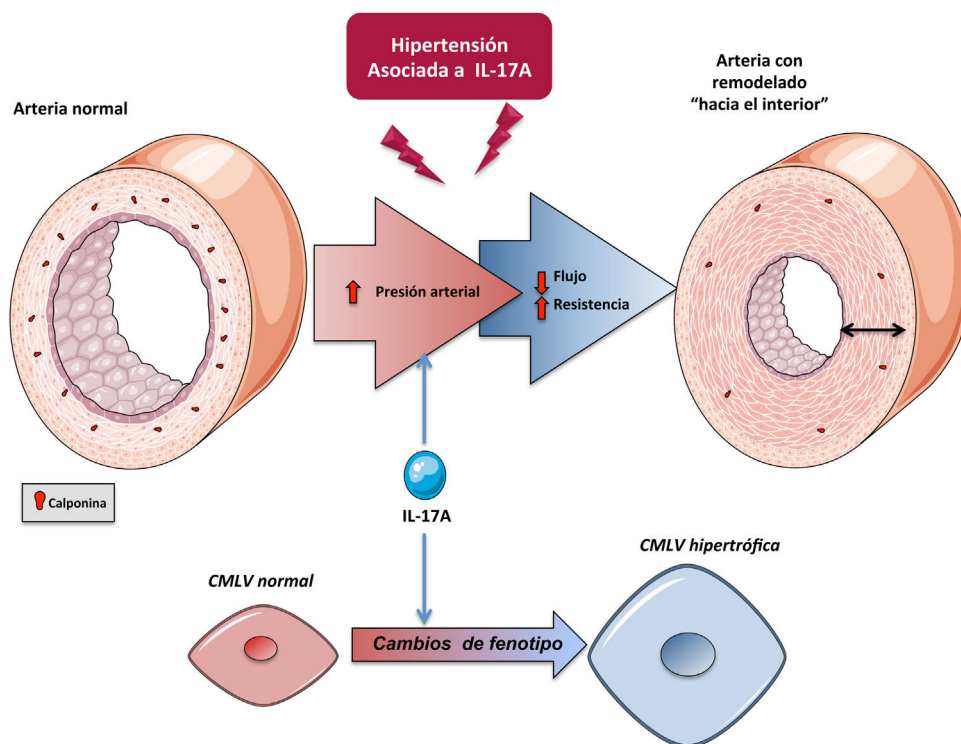


Figura 5 – Potencial explicación del efecto de la IL-17A sobre la regulación de la presión arterial. Efecto en las arterias mesentéricas de resistencia.

mesenquimales, como la vimentina¹⁰⁸. En este sentido, algunos estudios preclínicos, en líneas celulares humanas de cáncer de próstata¹⁰⁹ y en ratones tratados con un anticuerpo neutralizante anti-IL-17A¹¹⁰, demostraron la participación crucial de IL-17A en el desarrollo de TEM. Recientemente, se ha involucrado a la IL-17A producida por neutrófilos en la progresión del cáncer gástrico al inducir TEM por activación de la vía JAK/STAT3¹¹¹. La participación activa de IL-17A en la modulación del ciclo celular en un contexto tumoral sugiere que también podría desencadenar efectos en un ambiente fisiológico. En células tubulares cultivadas se ha confirmado la participación de IL-17A en la regulación del fenotipo celular, concretamente a la TEM, que puede contribuir a la fibrosis tubulointersticial^{109,112}. A nivel vascular, el remodelado implica cambios en las CMLVs con una transición fenotípica desde el tipo celular contráctil clásico a un fenotipo poco contráctil, conocido como de tipo sintético. Estas transformaciones celulares están asociadas a cambios en los niveles de una serie de proteínas, tanto celulares como del secretoma, que son características de cada fenotipo^{101,113}. En estudios *in vivo*, IL-17A indujo cambios en la expresión de calponina en CMLVs de las AMRs, lo que refleja un cambio en el fenotipo celular⁷⁹ (fig. 5). Aunque clásicamente se ha considerado que la rigidez arterial es consecuencia del aumento de MEC, principalmente por acumulación de colágeno, recientemente se ha demostrado que la rigidez también puede aparecer en ausencia de fibrosis, estando en este caso regulada por proteínas que controlan la contractilidad de las CMLVs y las interacciones célula-MEC entre las que se encuentra la calponina¹⁰¹. La calponina es una proteína de unión a actina que regula las

funciones contráctiles y la estabilización de las fibras de estrés en CMLVs¹¹⁴ y que disminuye en varios modelos de remodelado vascular hipertrófico^{115,116}. La disminución de los niveles de calponina en las células vasculares de las AMRs inducida por IL-17A podría contribuir a aumentar la rigidez vascular y la presión arterial (fig. 4).

Por otro lado, es importante señalar el papel que desempeña la IL-17A en promover la senescencia de células endoteliales cultivadas¹¹⁷ (fig. 4) e *in vivo*, según resultados obtenidos en ratones *knockout* para IL-17A o para su receptor¹¹⁸. Así, recientemente, se ha descrito que un anticuerpo neutralizante para IL-17 redujo la expresión del marcador de senescencia *Cdkn1a*¹¹⁹.

Potenciales mecanismos de IL-17A en el control de la presión arterial y en la lesión órgano diana: acciones a nivel vascular

Los mecanismos que regulan la presión arterial son complejos, e implican la participación de diferentes órganos y sistemas. Uno de los mecanismos que contribuyen a la HTA es la aparición de cambios estructurales y funcionales en las arterias (proceso conocido como remodelado vascular), como la reducción del diámetro del lumen del vaso o el incremento de la relación entre la capa media y el lumen, generando un aumento en la presión que ejerce la sangre sobre la pared de los vasos. El remodelado vascular depende de procesos celulares como el crecimiento celular, la hipertrofia de las CMLVs o la sobreproducción de proteínas de MEC, como colágeno y

fibronectina¹²⁰⁻¹²². En concreto, el remodelado de las arterias de pequeño calibre o arteriolas participa en la patogenia de la HTA. El remodelado vascular de las AMRs en pacientes con HTA esencial se caracteriza por un aumento del grosor de la pared vascular, de la relación media/lumen y de la rigidez de la pared. Estos cambios aumentan la resistencia vascular periférica aumentando la presión arterial¹²³⁻¹²⁵. La mayor parte de los estudios preclínicos que han evaluado el papel de IL-17A en HTA experimental se han centrado en el estudio de cambios estructurales y funcionales en la aorta^{41,76,78}. Sin embargo, los cambios en la aorta no serían suficientes para explicar el aumento de presión arterial, lo que sugiere que podrían ser consecuencia de la propia HTA. En este sentido, la IL-17A participa en el remodelado vascular de las AMRs sugiriendo que esta citoquina podría ser un factor causante de la HTA⁷⁹. En ratones, la administración sistémica de IL-17A para aumentar los niveles circulantes de IL-17A a valores similares a los observados en pacientes prehipertensos provoca un aumento en la presión arterial asociado a cambios estructurales y funcionales de las AMRs, caracterizados por un remodelado hipertrófico hacia el interior y un aumento de la rigidez arterial⁷⁹. Además, una terapia combinada de hidralacina e hidroclorotiazida, administrada cuando IL-17A ya había inducido un aumento en la presión arterial, fue capaz de disminuir la presión arterial, pero no de revertir los cambios en las propiedades mecánicas y estructurales de las AMRs inducidos por IL-17A, sugiriendo un efecto directo de IL-17A sobre las AMRs. Apoyando esta hipótesis, demostramos que un anticuerpo neutralizante de IL-17A normalizó el remodelado vascular en las AMRs inducido por la administración sistémica de Ang II⁷⁹. Estos estudios preclínicos sugieren que los cambios inducidos por la IL-17A en las arterias pequeñas podrían ser responsables, al menos en parte, del aumento de la presión arterial, demostrando un nuevo mecanismo con el que IL-17A podría contribuir al desarrollo de la HTA (fig. 5).

Otros mecanismos de control de la presión arterial por IL-17A

El riñón es un órgano clave en la regulación de la presión arterial, y es también una diana de las acciones de IL-17^{77,126}. Desde el punto de vista fisiológico, únicamente la insuficiente eliminación de sal y agua por el riñón puede ya aumentar la presión arterial de forma sostenida¹²⁷. Diversas citoquinas modulan el balance hídrico y salino por alteración del tono simpático, provocando disfunción endotelial con efectos secundarios sobre el flujo sanguíneo renal o bien modulando el transporte de sodio a lo largo de la nefrona¹²⁸. En este sentido, los linfocitos B y las células dendríticas pueden alterar la presión arterial indirectamente al facilitar la activación de las células T. Citoquinas proinflamatorias de células Th1, Th17 y macrófagos, como TGF- β 1, TNF- α , IFN- γ , IL-1 β y IL-17A, aumentan la presión arterial y/o el daño renal¹²⁹. A nivel renal, IL-17A aumenta la reabsorción de sodio a través del intercambiador de sodio-protones tipo 3 (NHE-3) en el túbulo proximal y del cotransportador de sodio-cloro (NCC) en el túbulo contorneado distal, contribuyendo a la HTA¹²⁶. Asimismo, la deficiencia de IL-17A suprimió la activación de los transportadores del túbulo distal, en concreto del

cotransportador sodio-potasio y del canal epitelial de sodio, y disminuyó el daño renal inducido por Ang II¹²⁶. En ratones, la administración de Ang II produjo HTA y redujo la capacidad para excretar una sobrecarga de salino, y de activación de diversos transportadores de sodio de los túbulos proximales y distales. Sin embargo, la respuesta hipertensiva a la administración sistémica de Ang II fue limitada en los ratones deficientes en IL-17A, que conservaron la capacidad de excreción renal de una sobrecarga de sodio, fundamentalmente por una menor actividad de los transportadores de sodio del túbulo proximal¹³⁰, lo que sugiere que IL-17A interfiere con la natriuresis inducida por un aumento de la presión arterial. Todos estos datos demuestran que IL-17A regula la presión arterial por mecanismos complejos que actúan en diferentes tejidos y sistemas.

Perspectivas

En resumen, en este manuscrito hemos revisado datos actuales implicando a la IL-17A como una citoquina relevante en la patogenia de la HTA y en el daño renal y cardiovascular. En modelos preclínicos de HTA y de enfermedad renal, la inhibición de IL-17A mejoró las lesiones renales, incluso administrado de forma terapéutica, como se ha observado en un modelo de nefropatía diabética^{131,132}. Estos datos apoyan la hipótesis de que la IL-17A es un efector del daño tisular, también en HTA, y por tanto podría considerarse como una potencial diana terapéutica en esta situación clínica. Actualmente están en desarrollo varios ensayos clínicos bloqueando IL-17A con resultados prometedores en trastornos proliferativos hematológicos y en enfermedades autoinmunes¹³². Una vez demostrada su seguridad clínica, podrían evaluarse como fármacos para tratar algunos casos de HTA resistente y/o prevenir la lesión de órgano diana por HTA.

Financiación

El presente trabajo ha sido financiado por la Sociedad Española de Nefrología y por ayudas del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y Fondos FEDER European Union (PI17/00119 y Red de Investigación Renal (REDINREN): RD16/0009, a M.R.-O, RS, PI17/01495 to JE), Comunidad de Madrid («NOVELREN» B2017/BMD-3751 to M.R.-O); the José Castillejo grant (CAS19/00133 to R.R.R.-D); «Juan de la Cierva Incorporación» del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO) para SR-M (IJC2018-035187-I); «Convocatoria Dinamización Europa Investigación 2019» MINECO (EIN2019-103294 a M.R.-O y SR-M); IMPROVE-PD project («Identification and Management of Patients at Risk—Outcome and Vascular Events in Peritoneal Dialysis») del Horizon 2020 Marie Skłodowska-Curie Grant Agreement No. 812699 a M.R.O, y Fondecyt Chile 1160465.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Coffman TM. Under pressure: The search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med.* 2011;17:1402-9, <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2541>.
2. McMaster WG, Kirabo A, Madhur MS, Harrison DG. Inflammation immunity, and hypertensive end-organ damage. *Circ Res.* 2015;116:1022-33, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303697>.
3. Solak Y, Afsar B, Vaziri ND, Aslan G, Yalcin CE, Covic A, et al. Hypertension as an autoimmune and inflammatory disease. *Hypertens Res.* 2016;39:567-73, <http://dx.doi.org/10.1038/hr.2016.35>.
4. Guzik TJ, Touyz RM. Oxidative stress, inflammation, and vascular aging in hypertension. *Hypertension.* 2017;70:660-7, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.07802>.
5. Itani HA, McMaster WG, Saleh MA, Nazarewicz RR, Mikolajczyk TP, Kaszuba AM, et al. Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. *Hypertension.* 2016;68:123-32, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237>.
6. Caillon A, Schiffrin EL. Role of inflammation and immunity in hypertension: recent epidemiological laboratory, and clinical evidence. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18:1-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-016-0628-7>.
7. Rodríguez-Iturbe B. La participación de la inmunidad en la patogenia de la hipertensión arterial. *Nefrología.* 2020;40:1-3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2019.04.006>.
8. White FN, Grollman A. Autoimmune factors associated with infarction of the kidney. *Nephron.* 1964;1:93-102, <http://dx.doi.org/10.1159/000179322>.
9. Von Vietinghoff S, Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21:463-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2010.10.003>.
10. Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting. *Trends Mol Med.* 2016;22:230-41, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molmed.2016.01.001>.
11. Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol.* 2002;71:1-8, <http://dx.doi.org/10.1189/jlb.71.1.1>.
12. Kitching AR, Holdsworth SR. The emergence of Th17 cells as effectors of renal injury. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:235-8, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010050536>.
13. Van Kooten C, Boonstra JG, Paape ME, Fossiez F, Banchereau J, Lebecque S, et al. Interleukin-17 activates human renal epithelial cells in vitro and is expressed during renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:1526-34 [consultado Oct 2020]. Disponible en: 2020 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9697677/>
14. Cortvrindt C, Speeckaert R, Moerman A, Delanghe JR, Speeckaert MM. The role of interleukin-17A in the pathogenesis of kidney diseases. *Pathology.* 2017;49:247-58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.01.003>.
15. Chang SH, Dong C. IL-17F: Regulation, signaling and function in inflammation. *Cytokine.* 2009;46:7-11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2008.12.024>.
16. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity.* 2004;21:467-76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2004.08.018>.
17. McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity.* 2019;50:892-906, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.021>.
18. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol.* 1993;150:5445-56 [consultado Oct 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8390535>.
19. Liu S, Song X, Chrnyk BA, Shanker S, Hoth LR, Marr ES, et al. Crystal structures of interleukin 17A and its complex with IL-17 receptor A. *Nat Commun.* 2013;4, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms2880>.
20. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 family cytokines: Signaling mechanisms, biological activities, and therapeutic implications. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10, <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a028522>.
21. Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, et al. The Human IL-17F/IL-17A Heterodimeric Cytokine Signals through the IL-17RA/IL-17RC Receptor Complex. *J Immunol.* 2008;181:2799-805, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2799>.
22. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986. *J Immunol.* 2005;175:5-14 [consultado 20 Oct 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15972624>.
23. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123-32, <http://dx.doi.org/10.1038/ni1254>.
24. Gagliani N, Huber S. Basic aspects of T helper cell differentiation In: *Methods in Molecular Biology.* Vol 1514. Humana Press Inc. 2017:19-30, http://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-6548-9_2.
25. Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:387-401, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0352-5>.
26. Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V, Liotta F, Annunziato F. T helper cells plasticity in inflammation. *Cytom Part A.* 2014;85:36-42, <http://dx.doi.org/10.1002/cyto.a.22348>.
27. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, Forsthuber TG. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;74:5-17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2014.09.011>.
28. Mesquita D, Kirsztajn GM, Franco MF, Reis LA, Perazzo SF, Mesquita FV, et al. CD4+ T helper cells and regulatory T cells in active lupus nephritis: an imbalance towards a predominant Th1 response? *Clin Exp Immunol.* 2018;191:50-9, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.13050>.
29. Dupage M, Bluestone JA. Harnessing the plasticity of CD4+ T cells to treat immune-mediated disease. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:149-63, <http://dx.doi.org/10.1038/nri.2015.18>.
30. Witowski J, Kamhieh-Milz J, Kawka E, Catar R, Jörres A. IL-17 in peritoneal dialysis-associated inflammation and angiogenesis: conclusions and perspectives. *Front Physiol.* 2018;9, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.01694>.
31. Romagnani S. Type 1 T helper and type 2 T helper cells: Functions, regulation and role in protection and disease. *Int J Clin Lab Res.* 1992;21:152-8, <http://dx.doi.org/10.1007/BF02591635>.
32. Waite JC, Skokos D. Th17 response and inflammatory autoimmune diseases. *Int J Inflam.* 2012, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/819467>, 2012.
33. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The Orphan Nuclear Receptor ROR γ t Directs the Differentiation Program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells. *Cell.* 2006;126:1121-33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.035>.
34. Nanda AS, Ward WR, Dobson H. Lack of LH response to oestradiol treatment in cows with cystic ovarian disease and effect of progesterone treatment or manual rupture. *Res Vet Sci.* 1991;51:180-4, [http://dx.doi.org/10.1016/0034-5288\(91\)90011-C](http://dx.doi.org/10.1016/0034-5288(91)90011-C).

35. Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupé P, Barillot E, et al. A critical function for transforming growth factor- β , interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human TH-17 responses. *Nat Immunol.* 2008;9:650–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1613>.
36. Capone A, Volpe E. Transcriptional regulators of T helper 17 cell differentiation in health and autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2020;11, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00348>.
37. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;55:379–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-018-8702-3>.
38. Robert M, Miossec P. Effects of Interleukin 17 on the cardiovascular system. *Autoimmun Rev.* 2017;16:984–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.009>.
39. Harris TJ, Grosso JF, Yen H-R, Xin H, Kortylewski M, Albesiano E, et al. Cutting Edge: An In Vivo Requirement for STAT3 Signaling in T H 17 Development and T H 17-Dependent Autoimmunity. *J Immunol.* 2007;179:4313–7, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.179.7.4313>.
40. Liuzzo G, Trotta F, Pedicino D. Interleukin-17 in atherosclerosis and cardiovascular disease: The good, the bad, and the unknown. *Eur Heart J.* 2013;34:556–9, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs399>.
41. Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension.* 2010;55:500–7, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.145094>.
42. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity.* 2015;43:1040–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2015.12.003>.
43. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Johnson RJ. Role of the immune system in hypertension. *Physiol Rev.* 2017;97:1127–64, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00031.2016>.
44. Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, Bayry J. Th17 cells: Biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol.* 2012;181:8–18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.03.044>.
45. Rodrigues-Díez R, Rodrigues-Díez RR, Rayego-Mateos S, Suarez-Alvarez B, Lavoz C, Stark Aroeira L, et al. The C-terminal module IV of connective tissue growth factor is a novel immune modulator of the Th17 response. *Lab Invest.* 2013;93:812–24, <http://dx.doi.org/10.1038/labinvest.2013.67>.
46. Zhao H, Li M, Wang L, Su Y, Fang H, Lin J, et al. Angiotensin II induces TSLP via an AT1 receptor/NF-KappaB pathway, promoting Th17 differentiation. *Cell Physiol Biochem.* 2012;30:1383–97, <http://dx.doi.org/10.1159/000343327>.
47. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: The sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:479–89, <http://dx.doi.org/10.1038/nri2800>.
48. Rodrigues-Díez R, Aroeira LS, Orejudo M, Bajo MA, Hefferman JJ, Rodrigues-Díez RR, et al. IL-17A is a novel player in dialysis-induced peritoneal damage. *Kidney Int.* 2014;86:303–15, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.33>.
49. Nordlohne J, von Vietinghoff S. Interleukin 17A in atherosclerosis – Regulation and pathophysiologic effector function. *Cytokine.* 2019;122, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.016>.
50. Gong F, Liu Z, Liu J, Zhou P, Liu Y, Lu X. The paradoxical role of IL-17 in atherosclerosis. *Cell Immunol.* 2015;297:33–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.05.007>.
51. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:556–67, <http://dx.doi.org/10.1038/nri2586>.
52. Pietrowski E, Bender B, Huppert J, White R, Luhmann HJ, Kuhlmann CRW. Pro-inflammatory effects of interleukin-17A on vascular smooth muscle cells involve NAD(P)H-oxidase derived reactive oxygen species. *J Vasc Res.* 2010;48:52–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000317400>.
53. Zhang H, Chen J, Liu X, Awar L, McMickle A, Bai F, et al. IL-17 induces expression of vascular cell adhesion molecule through signalling pathway of NF-(B, but not Akt1 and TAK1 in vascular smooth muscle cells. *Scand J Immunol.* 2013;77:230–7, <http://dx.doi.org/10.1111/sji.12030>.
54. 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, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.183.6.2593>.
55. Dong Y, Wu H, Ashiqur Rahman HN, Liu Y, Pasula S, Tessneer KL, et al. Erratum: Motif mimetic of epsin perturbs tumor growth and metastasis (Journal of Clinical Investigation(2015)125: 12(4349-4364)Doi: 10.1172/JCI80349). *J Clin Invest.* 2016;126:1607, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI87425>.
56. Shen F, Gaffen SL. Structure-function relationships in the IL-17 receptor: Implications for signal transduction and therapy. *Cytokine.* 2008;41:92–104, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cyto.2007.11.013>.
57. Shen J, Sun X, Pan B, Cao S, Cao J, Che D, et al. IL-17 induces macrophages to M2-like phenotype via NF- κ B. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4217–28, <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S174899>.
58. Ramani K, Tan RJ, Zhou D, Coleman BM, Jawale CV, Liu Y, et al. IL-17 receptor signaling negatively regulates the development of tubulointerstitial fibrosis in the kidney. *Mediators Inflamm.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/5103672>, 2018.
59. Peeters ACTM, Netea MG, Janssen MCH, Kullberg BJ, Van Der Meer JW, Thien T. Pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2001;31:31–6, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2362.2001.00743.x>.
60. Barbaro NR, Harrison DG. Markers or makers? Inflammatory cytokines in treatment-resistant hypertension. *Hypertension.* 2019;73:767–9, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12604>.
61. Tanase DM, Gosav EM, Radu S, Ouatu A, Rezus C, Ciocoiu M, et al. Arterial hypertension and interleukins: potential therapeutic target or future diagnostic marker? *Int J Hypertens.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/3159283>, 2019.
62. Yao W, Sun Y, Wang X, Niu K. Elevated serum level of interleukin 17 in a population with prehypertension. *J Clin Hypertens.* 2015;17:770–4, <http://dx.doi.org/10.1111/jch.12612>.
63. Loverre A, Tataranni T, Castellano G, Divella C, Battaglia M, Ditonno P, et al. IL-17 expression by tubular epithelial cells in renal transplant recipients with acute antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2011;11:1248–59, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03529.x>.
64. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *J Clin Med.* 2017;6:68, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm6070068>.
65. Orejudo M, Rodrigues-Díez RR, Rodrigues-Díez R, Garcia-Redondo A, Santos-Sánchez L, Rández-Garbayo J, et al. Interleukin 17A participates in renal inflammation associated to experimental and human hypertension. *Front Pharmacol.* 2019;10, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01015>.
66. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 2007;204:2449–60, <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20070657>.

67. Maston LD, Jones DT, Giernakowska W, Howard TA, Cannon JL, Wang W, et al. Central role of T helper 17 cells in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2017;312:L609-24, <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00531.2016>.
68. Chiasson VL, Pakanati AR, Hernandez M, Young KJ, Bounds KR, Mitchell BM. Regulatory T-Cell augmentation or interleukin-17 inhibition prevents calcineurin inhibitor-induced hypertension in mice. *Hypertension*. 2017;70:183-91, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09374>.
69. Saleh MA, Norlander AE, Madhur MS. Inhibition of Interleukin-17A, But Not Interleukin-17F Signaling Lowers Blood Pressure, and Reduces End-Organ Inflammation in Angiotensin II-Induced Hypertension. *JACC Basic to Transl Sci*. 2016;1:606-16, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2016.07.009>.
70. Fenoglio D, Poggi A, Catellani S, Battaglia F, Ferrera A, Setti M, et al. V δ 1 T lymphocytes producing IFN- γ and IL-17 are expanded in HIV-1-infected patients and respond to *Candida albicans*. *Blood*. 2009;113:6611-8, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-01-198028>.
71. Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, Hornsby E, Li Y, Cua DJ, et al. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol*. 2011;12:255-63, <http://dx.doi.org/10.1038/ni.1993>.
72. Shibata Y, Abiko Y, Arai H, Sone M, Takiguchi H. Rapid procedure for preparation of macrophage plasma membrane. *Int J Biochem*. 1987;19:489-93, [http://dx.doi.org/10.1016/0020-711X\(87\)90131-5](http://dx.doi.org/10.1016/0020-711X(87)90131-5).
73. Higaki A, Caillon A, Paradis P, Schiffrin EL. Innate and innate-like immune system in hypertension and vascular injury. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21, <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-019-0907-1>.
74. Hirata T, Osuga Y, Takamura M, Saito A, Hasegawa A, Koga K, et al. Interleukin-17F increases the secretion of interleukin-8 and the expression of cyclooxygenase 2 in endometriosis. *Fertil Steril*. 2011;96:113-7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.060>.
75. Li Y, Wu Y, Zhang C, Li P, Cui W, Hao J, et al. γ T cell-derived interleukin-17A via an interleukin-1 β -dependent mechanism mediates cardiac injury and fibrosis in hypertension. *Hypertension*. 2014;64:305-14, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02604>.
76. Nguyen H, Chiasson VL, Chatterjee P, Kopriva SE, Young KJ, Mitchell BM. Interleukin-17 causes Rho-kinase-mediated endothelial dysfunction and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2013;97:696-704, <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvs422>.
77. Krebs CF, Lange S, Niemann G, Rosendahl A, Lehnert A, Meyer-Schwesinger CET-AL. Deficiency of the interleukin 17/23 axis accelerates renal injury in mice with deoxycorticosterone acetate+angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension*. 2014;63:565-71, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02620>.
78. Karbach S, Croxford AL, Oelze M, Schüler R, Minwegen D, Wegner J, et al. Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:2658-68, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304108>.
79. Orejudo M, García-Redondo AB, Rodrigues-Diez RR, Rodrigues-Diez R, Santos-Sanchez L, Tejera-Muñoz A, et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation. *Clin Sci*. 2020;134:513-27, <http://dx.doi.org/10.1042/CS20190682>.
80. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Soc Hypertens*. 2018;12:579, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jash.2018.06.010>, e1-579.e73.
81. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension*. 2001;38 3 Pt 2:581-7, <http://dx.doi.org/10.1161/hy09t1.096249>.
82. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:881-900, [http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00271-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00271-6).
83. Klingenberg R, Hansson GK. Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: Emerging therapies. *Eur Heart J*. 2009;30:2838-44, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehp477>.
84. Carbone F, Montecucco F. Inflammation in arterial diseases. *IUBMB Life*. 2015;67:18-28, <http://dx.doi.org/10.1002/iub.1344>.
85. Martynowicz H, Janus A, Nowacki D, Mazur G. The role of chemokines in hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23:319-25, <http://dx.doi.org/10.17219/acem/37123>.
86. Erbel C, Chen L, Bea F, Wangler S, Celik S, Lasitschka F, et al. Inhibition of IL-17A Attenuates Atherosclerotic Lesion Development in ApoE-Deficient Mice. *J Immunol*. 2009;183:8167-75, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.0901126>.
87. Xing X, Yang X, Wei Y, Zhu L, Gao D, et al. IL-17A induces endothelial inflammation in systemic sclerosis via the ERK signaling pathway. *PLoS One*. 2013;8, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0085032>.
88. Saito T, Hasegawa Y, Ishigaki Y, Yamada T, Gao J, Imai J, et al. Importance of endothelial NF- κ B signalling in vascular remodelling and aortic aneurysm formation. *Cardiovasc Res*. 2013;97:106-14, <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvs298>.
89. Van Der Heiden K, Cuhlmann S, Luong LA, Zakkar M, Evans PC. Role of nuclear factor κ B in cardiovascular health and disease. *Clin Sci*. 2010;118:593-605, <http://dx.doi.org/10.1042/CS20090557>.
90. De Winther MPJ, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor κ B signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:904-14, <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000160340.72641.87>.
91. Gomolak JR, Didion SP. Angiotensin II-induced endothelial dysfunction is temporally linked with increases in interleukin-6 and vascular macrophage accumulation. *Front Physiol*. 2014;5, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2014.00396>.
92. Bhat OM, Kumar PU, Giridharan NV, Kaul D, Kumar MJM, Dhawan V. Interleukin-18-induced atherosclerosis involves CD36 and NF- κ B crosstalk in Apo E-/- mice. *J Cardiol*. 2015;66:28-35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcc.2014.10.012>.
93. Schüler R, Efentakis P, Wild J, Lagrange J, Garlapati V, Molitor M, et al. T Cell-Derived IL-17A Induces Vascular Dysfunction via Perivascular Fibrosis Formation and Dysregulation of NO/cGMP Signaling. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:6721531, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/6721531>.
94. Biancardi VC, Bomfim GF, Reis WL, Al-Gassimi S, Nunes KP. The interplay between Angiotensin II TLR4 and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;120:88-96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.017>.
95. Lin M, Yiu WH, Wu HJ, Chan LY, Leung JC, Au WS, et al. Toll-like receptor 4 promotes tubular inflammation in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:86-102, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2010111210>.
96. González-Guerrero C, Cannata-Ortiz P, Guerri C, Egido J, Ortiz A, Ramos AM. TLR4-mediated inflammation is a key

- pathogenic event leading to kidney damage and fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity. *Arch Toxicol.* 2017;91:1925-39, <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-016-1830-8>.
97. Pushpakumar S, Ren L, Kundu S, Gamon A, Tyagi SC, Sen U. Toll-like Receptor 4 Deficiency Reduces Oxidative Stress and Macrophage Mediated Inflammation in Hypertensive Kidney. *Sci Rep.* 2017;7, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-06484-6>.
 98. Madhur MS, Funt SA, Li L, Vinh A, Chen W, Lob HE, et al. Role of interleukin 17 in inflammation, atherosclerosis, and vascular function in apolipoprotein e-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1565-72, <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.111.227629>.
 99. Liu AC, Lee M, McManus BM, Choy JC. Induction of Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression by IL-17 in Human Vascular Endothelial Cells: Implications for Vascular Remodeling in Transplant Vasculopathy. *J Immunol.* 2012;188:1544-50, <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1102.527>.
 100. Krstić J, Jauković A, Mojsilović S, Đorđević IO, Trivanović D, Ilić V, et al. In vitro effects of IL-17 on angiogenic properties of endothelial cells in relation to oxygen levels. *Cell Biol Int.* 2013;37:1162-70, <http://dx.doi.org/10.1002/cbin.10144>.
 101. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction between hypertension and arterial stiffness an expert reappraisal. *Hypertension.* 2018;72:796-805, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11212>.
 102. Wu J, Thabet SR, Kirabo A, Trott DW, Saleh MA, Xiao L, et al. Inflammation and mechanical stretch promote aortic stiffening in hypertension through activation of p38 mitogen-activated protein kinase. *Circ Res.* 2014;114:616-25, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302157>.
 103. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:269-88, <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-019-0248-y>.
 104. Liao YH, Xia N, Zhou SF, Tang TT, Yan XX, Lv BJ, et al. Interleukin-17A contributes to myocardial ischemia/reperfusion injury by regulating cardiomyocyte apoptosis and neutrophil infiltration. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:420-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.863>.
 105. Liu M, Yang J, Xing X, Cui X, Li M. Interleukin-17A promotes functional activation of systemic sclerosis patient-derived dermal vascular smooth muscle cells by extracellular-regulated protein kinases signalling pathway. *Arthritis Res Ther.* 2014;16, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-014-0512-2>.
 106. Okamoto Y, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Huu DL, Iwakura Y, et al. Potential roles of interleukin-17A in the development of skin fibrosis in mice. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3726-35, <http://dx.doi.org/10.1002/art.34643>.
 107. Yuan S, Zhang S, Zhuang Y, Zhang H, Bai J, Hou Q. Interleukin-17 stimulates STAT3-mediated endothelial cell activation for neutrophil recruitment. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36:2340-56, <http://dx.doi.org/10.1159/000430197>.
 108. Sun Y, Pan J, Mao S, Jin J. IL-17/miR-192/IL-17Rs regulatory feedback loop facilitates multiple myeloma progression. *PLoS One.* 2014;9, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0114647>.
 109. Zhang Q, Liu S, Parajuli KR, Zhang W, Zhang K, Mo Z, et al. Interleukin-17 promotes prostate cancer via MMP7-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *Oncogene.* 2017;36:687-99, <http://dx.doi.org/10.1038/ncr.2016240>.
 110. Zhang Q, Liu S, Ge D, Cunningham DM, Huang F, Ma L, et al. Targeting Th17-IL-17 Pathway in Prevention of Micro-Invasive Prostate Cancer in a Mouse Model. *Prostate.* 2017;77:888-99, <http://dx.doi.org/10.1002/pros.23343>.
 111. Li S, Cong X, Gao H, Lan X, Li Z, Wang W, et al. Tumor-associated neutrophils induce EMT by IL-17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38, <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-018-1003-0>.
 112. Wang T, Liu Y, Zou JF, Cheng ZS. Interleukin-17 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition via the TGF-(1 mediated Smad2/3 and ERK1/2 activation. *PLoS One.* 2017;12, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183972>.
 113. Hao H, Gabbiani G, Bochaton-Piallat ML. Arterial smooth muscle cell heterogeneity: Implications for atherosclerosis and restenosis development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1510-20, <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000090130.85752.ED>.
 114. Belo V, de A, Parente JM, Tanus-Santos JE, Castro MM. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 decreases calponin-1 levels and contributes to arterial remodeling in early hypertension. *Biochem Pharmacol.* 2016;118:50-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.08.012>.
 115. Zhang L, Xu Z, Wu Y, Liao J, Zeng F, Shi L. Akt/eNOS and MAPK signaling pathways mediated the phenotypic switching of thoracic aorta vascular smooth muscle cells in aging/hypertensive rats. *Physiol Res.* 2018;67:543-53, <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933779>.
 116. Blascke de Mello MM, Parente JM, Schulz R, Castro MM. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 activation by oxidative stress decreases aortic calponin-1 levels during hypertrophic remodeling in early hypertension. *Vascul Pharmacol.* 2019;116:36-44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.002>.
 117. Li Q, Ding S, Wang YM, Xu X, Shen Z, Fu R, et al. Age-associated alteration in T17 cell response is related to endothelial cell senescence and atherosclerotic cerebral infarction. *Am J Transl Res.* 2017;9:5160-8 [consultado 20 Oct 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29218113/>.
 118. Chung L, Maestas DR, Lebid A, Mageau A, Rosson GD, Wu X, et al. Interleukin 17 and senescent cells regulate the foreign body response to synthetic material implants in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2020;12, <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aax3799>.
 119. Faust HJ, Zhang H, Han J, Wolf MT, Jeon OH, Sadtler K, et al. IL-17 and immunologically induced senescence regulate response to injury in osteoarthritis. *J Clin Invest.* 2020;130:5493-507, <http://dx.doi.org/10.1172/jci134091>.
 120. Briones AM, Touyz RM. Oxidative stress and hypertension: Current concepts. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12:135-42, <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-010-0100-z>.
 121. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Esteban V, Egidio J. Molecular mechanisms of angiotensin II-induced vascular injury. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:73-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-003-0014-0>.
 122. Touyz RM. Molecular and cellular mechanisms regulating vascular function and structure - Implications in the pathogenesis of hypertension. *Can J Cardiol.* 2000;16:1137-46 [consultado 20 Oct 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11021957/>.
 123. Lv J, Chen Q, Shao Y, Chen Y, Shi J. Cross-talk between angiotensin-II and toll-like receptor 4 triggers a synergistic inflammatory response in rat mesangial cells under high glucose conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;459:264-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.096>.
 124. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* 2001;103:1238-44, <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.103.9.1238>.

125. Mathiassen ON, Buus NH, Sihm I, Thybo NK, Mørn B, Schroeder AP, et al. Small artery structure is an independent predictor of cardiovascular events in essential hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1021–6, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e32805f8ed>.
126. Norlander AE, Saleh MA, Kamat NV, Ko B, Gnecco J, Zhu L, et al. Interleukin-17A Regulates Renal Sodium Transporters and Renal Injury in Angiotensin II-Induced Hypertension. *Hypertension*. 2016;68:167–74, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07493>.
127. Guyton AC. Blood pressure control - Special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;252:1813–6, <http://dx.doi.org/10.1126/science.2063193>.
128. Zhang J, Rudemiller NP, Patel MB, Karlovich NS, Wu M, McDonough AA, et al. Interleukin-1 receptor activation potentiates salt reabsorption in angiotensin II-induced hypertension via the NKCC2 Co-transporter in the nephron. *Cell Metab*. 2016;23:360–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2015.11.013>.
129. Wen Y, Crowley SD. Renal effects of cytokines in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27:70–6, <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000385>.
130. Kamat NV, Thabet SR, Xiao L, Saleh MA, Kirabo A, Madhur MS, et al. Renal transporter activation during angiotensin-II hypertension is blunted in interferon- β and interleukin-17A- β mice. *Hypertension*. 2015;65:569–76, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04975>.
131. Lavozy C, Rayego-Mateos S, Orejudo M, Opazo-Ríos L, Marchant V, Marquez-Exposito L, et al. Could IL-17A be a novel therapeutic target in diabetic nephropathy? *J Clin Med*. 2020;9:272, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9010272>.
132. Lavozy C, Matus YS, Orejudo M, Daniel Carpio J, Droguett A, Egidio J, et al. Interleukin-17A blockade reduces albuminuria and kidney injury in an accelerated model of diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2019;95:1418–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.12.031>.