

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i3.7775>

Presencia de células CD161+ productoras de IL-17A (Th17) en actinomicetomas por *Nocardia brasiliensis* o por *Actinomadura madurae*

Presence of CD161+ cells producing IL-17A (Th17) in actinomycetoma by Nocardia brasiliensis or by Actinomadura madurae.

Alejandro Palma-Ramos,¹ Laura E Castrillón-Rivera,¹ Jorge Ismael Castañeda-Sánchez,¹ Elisa Vega-Memije,² Roberto Arenas-Guzmán³

Resumen

OBJETIVO: Identificar las poblaciones de linfocitos CD161+ productores de IL-17A (Th17) en células inflamatorias de actinomicetomas por *Nocardia brasiliensis* y *Actinomadura madurae*.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio prospectivo efectuado de enero a diciembre de 2020 de las células CD161+ en el que se utilizaron cortes de muestras de 8 pacientes con micetoma del Hospital General Manuel Gea González, Ciudad de México, una muestra por *Actinomadura madurae* y 7 por *Nocardia brasiliensis*. Para las células productoras de IL-17A se obtuvieron 9 muestras, 7 por *N. brasiliensis* y 2 por *A. madurae*, a las cuales se les efectuaron dos cortes, uno para hematoxilina eosina y el otro para el marcaje.

RESULTADOS: Se encontraron un promedio de 4 células CD161+ en los actinomicetomas por *N. brasiliensis* y 16 células en los producidos por *A. madurae*. El 29% de los actinomicetomas por *N. brasiliensis* mostró abundante número de células productoras de IL-17A en la zona II. Para *A. madurae* se observaron en las muestras abundantes células productoras de IL-17A en la misma zona.

CONCLUSIONES: Se encontró baja presencia de células CD161+ productoras de IL-17A (Th17) en los actinomicetomas; sin embargo, puede apreciarse a esta citocina en alta concentración en la zona II en la respuesta inflamatoria de la lesión, por lo que la existencia de IL-17A puede provenir de otras células.

PALABRAS CLAVE: IL-17; actinomicetoma; *Nocardia brasiliensis*; *Actinomadura madurae*.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the populations of CD161+ lymphocytes producing IL-17A (Th17) in inflammatory cells of actinomycetomas caused by *Nocardia brasiliensis* and *Actinomadura madurae*.

MATERIALS AND METHODS: A prospective study done from January to December 2020 of CD161+ cells, sections of samples from 8 patients diagnosed with mycetoma at by the Manuel Gea González General Hospital, Mexico City, one sample for *Actinomadura madurae* and 7 samples for *Nocardia brasiliensis* were studied. For the IL-17A producing cells, 9 samples were obtained, 7 due to *Nocardia brasiliensis* and 2 due to *Actinomadura madurae*, from which two sections were made, one for the hematoxylin-eosin technique and the other for labeling.

¹ Laboratorio de Inmunobiología, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, Ciudad de México.

² Departamento de Dermatología.

³ Sección de Micología. Hospital General Manuel Gea González, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2021

Aceptado: diciembre 2021

Correspondencia

Alejandro Palma Ramos
alpalm@correo.xoc.uam.mx

Este artículo debe citarse como:

Palma-Ramos A, Castrillón-Rivera LE, Castañeda-Sánchez JI, Vega-Memije E, Arenas-Guzmán R. Presencia de células CD161+ productoras de IL-17A (Th17) en actinomicetomas por *Nocardia brasiliensis* o por *Actinomadura madurae*. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (3): 341-349.

RESULTS: An average of 4 CD161+ cells were found in actinomycetomas caused by *Nocardia brasiliensis* and 16 cells in those produced by *Actinomadura madurae*; 29% of the *Nocardia brasiliensis* actinomycetomas presented abundant numbers of IL-17A producing cells in zone II. For *Actinomadura madurae* abundant IL-17A producing cells were present in the two samples in the same area.

CONCLUSIONS: Low presence of CD161+ cells producing IL-17A (Th17) was found in actinomycetomas; however, this cytokine in high concentration in zone II can be seen in the inflammatory response of the lesion, so the presence of IL-17A can come from other cells.

KEYWORDS: IL-17; Actinomycetoma; *Nocardia brasiliensis*; *Actinomadura madurae*.

ANTECEDENTES

El micetoma es una infección crónica de la piel y de los tejidos subyacentes con tendencia a afectar los huesos. Se caracteriza por aumento de volumen relativamente indoloro y fístulas a través de las cuales se eliminan granos, constituidos por filamentos. Los agentes causales son de origen exógeno y pueden ser hongos (eumicetoma) o actinomicetales (actinomicetoma).¹

En el estudio histopatológico se observan los "granos" en medio de un absceso constituido por leucocitos polimorfonucleares, células plasmáticas, linfocitos, histiocitos, células gigantes y neoformación vascular. En una muestra pueden encontrarse diferentes tipos de reacción celular; como la tipo I en la que hay predominio de polimorfonucleares y algunos linfocitos. En la periferia de la lesión pueden encontrarse algunos histiocitos. En la tipo II hay escasos polimorfonucleares, con predominio de histiocitos, células multinucleares, células gigantes y células histiocíticas del tipo espumoso. En la tipo III se refiere a un granuloma epitelioides, compacto, con presencia de sustancia densa (cemento), en la periferia se observan células fibroblásticas. Por lo general, el actinomicetoma muestra una lesión

más de tipo inflamatorio, que invade los huesos desde etapas muy tempranas de la infección.²

En 1986 Mosmann y Coffman introdujeron el concepto de diferentes tipos de células T cooperadoras (Th), que se basa en el tipo de citocina que producen una vez que han sido estimuladas, cuando las células T vírgenes se activan en presencia de IL-12 se diferencian hacia células Th1, las cuales producen IFN- γ y activan macrófagos, estas células son las responsables de la defensa contra patógenos intracelulares. Por otro lado, en un ambiente rico en IL-4 las células Th se diferencian hacia células Th2, las cuales producen IL-4, IL-5 e IL-13 y activan eosinófilos, siendo responsables contra patógenos extracelulares.^{3,4} Recientemente se encontró que el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la IL-6 en conjunto⁵ desencadenan la producción de IL-17A por células T CD4+, y se les conoce como un tercer subgrupo de células T cooperadoras llamadas células Th17.^{6,7,8}

Las células Th17 desempeñan un papel fundamental en la respuesta contra bacterias de crecimiento extracelular y hongos. Asimismo, se les ha descrito un efecto proinflamatorio que les permite hacer un puente entre la inmunidad

innata y la inmunidad adaptativa. El receptor CD161+ lectina tipo C se expresa en los linfocitos que se encuentran en el intestino y el hígado, así como en la sangre, especialmente en las células asesinas naturales (NK), las células T helper 17 (Th17) y una población de células T invariantes asociadas con la mucosa (MAIT), también se expresa en células T CD8+, policlonales, incluidas las poblaciones de antivirales que muestran un fenotipo de memoria.⁹

Las células Th17 que producen IL-17A (referido a menudo como IL-17) actúan sobre células epiteliales, endoteliales, fibroblastos, así como otras células del sistema inmunitario, activándolas para que produzcan citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-6, TNF- α (factor de necrosis tumoral α), quimiocinas, G-CFS (factor estimulante de colonias de granulocitos), de esta manera su producción permite activar una respuesta inflamatoria local, producir péptidos antimicrobianos y atraer células al lugar de inflamación.^{9,10} También desempeñan un papel importante en las células mieloides y células mesenquimales. El efecto final consiste en incrementar la producción de granulocitos por la médula ósea y atraer leucocitos hacia el punto de infección.¹¹

El objetivo de este trabajo es identificar las poblaciones de linfocitos CD161+ productores de IL-17A (Th17) en células inflamatorias de actinomicetomas por *Nocardia brasiliensis* y *Actinomyces madurae*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo efectuado de enero a diciembre de 2020 en el laboratorio de Inmunobiología de la Universidad Autónoma Metropolitana, plantel Xochimilco. Se utilizaron nueve bloques de parafina con tejido de pacientes con diagnóstico de micetoma: 7 por *N. brasiliensis* y 2 por *A. madurae*, atendidos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

Se realizaron tres cortes por muestra, uno para la realización de la tinción con hematoxilina y eosina (H y E), otro para la técnica de inmunofluorescencia indirecta para células CD161+ y el tercero para el marcaje *in situ* para células productoras de IL-17A.

Estudio de las células CD161+

Se estudiaron cortes de muestras de 8 pacientes diagnosticados con micetoma por actinomicetos en el Hospital General Manuel Gea González: una muestra por *A. madurae* y 7 muestras por *N. brasiliensis*, mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Se efectuaron dos cortes por muestra, a un corte se le efectuó la técnica de hematoxilina eosina y al segundo la técnica de inmunofluorescencia indirecta.

Técnica para la tinción con hematoxilina-eosina¹²

Con el tejido ya desparafinado, colorear con hematoxilina de Harris durante un minuto y lavar; posteriormente, diferenciar con alcohol ácido, lavar y virar con agua amoniacal; luego, lavar nuevamente, colorear con eosina durante 30 segundos, deshidratar y montar. Los núcleos se ven de color azul y el citoplasma de color rosa o naranja.

Inmunofluorescencia indirecta para células CD161+

Las muestras desparafinadas se hidrataron y se colocaron con PBS 1X (pH 7.4) durante cinco minutos, se bloquearon con PBS-gelatina (0.05%) durante cinco minutos y se colocaron con el anticuerpo IgG anti-CD161+ humano hecho en ratón (Santa Cruz Biotechnology) diluido 1:100 en PBS-gelatina; se incubaron durante una hora a temperatura ambiente en cámara húmeda y posteriormente 24 horas más a 4°C. Se colocó el anticuerpo secundario (IgM, anti-IgG de ratón hecho en cabra marcado con FITC) [Jackson

Inmuno Research]. Se incubó a temperatura ambiente durante dos horas protegido de la luz en cámara húmeda, se lavó con PBS 1X cinco veces y montó en glicerol-PBS (9:1) para su posterior observación en microscopio de fluorescencia.

Estudio de células productoras de IL-17A

Se obtuvieron 9 muestras de pacientes con diagnóstico de micetoma por actinomicetos en el Hospital Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México: 7 por *Nocardia brasiliensis* y 2 por *Actinomyces madurae*, a los que se les efectuaron dos cortes por cada una. A un corte se le efectuó la técnica de hematoxilina eosina y al segundo el marcaje *in situ*.

Marcaje *in situ* para células productoras de IL-17A

Se utilizó el anticuerpo anti IL-17, G-4 humana (IgG₂₈) hecho en ratón, la interacción se reveló utilizando el paquete comercial (Cell and Tissue Staining Kit, mouse Kit, HRP-AEC System by R&D Minneapolis, Mn, Estados Unidos, Cat núm. 865001): desparafinar y dejar la muestra durante cinco minutos con una a tres gotas de bloqueador de peroxidasa, lavar con PBS durante cinco minutos, incubar con una a tres gotas de bloqueador de suero durante 15 minutos, incubar con una a tres gotas de bloqueador de avidina durante 15 minutos, lavar, incubar con una a tres gotas de bloqueador de biotina durante 15 minutos, lavar, incubar con el anticuerpo primario (anti-IL-17, G-4 humana [IgG₂₈] hecho en ratón), a una concentración 1:50, durante 30 minutos a 37°C y posteriormente refrigerar durante 24 horas, lavar tres veces, incubar con una a tres gotas de anticuerpo secundario anti-IgG de ratón biotinizado, durante 60 minutos, lavar, incubar con una a tres gotas de HSS-HRP (conjugado de estreptavidina) durante 30 minutos, lavar, adicionar el cromógeno AEC (3-amino-9-etilcarbazol) necesario (de 100-200 µL), durante 20 minutos,

lavar, colocar hematoxilina de Mayer y montar con solución acuosa de montaje.

Para demostrar la presencia de la IL-17A en cortes histológicos de pacientes diagnosticados con micetomas por actinomicetos se desparafinaron y se hidrataron, luego se utilizó como anticuerpo primario el anti IL-17, G-4 humana (IgG₂₈) hecho en ratón y el Kit Cell & Tissue Staining (part. 865001).

Los resultados se analizaron de forma semicuantitativa, se contó el número de células CD161+ presentes en 10 campos observados. Para determinar las células positivas para el anticuerpo de la IL-17A, se contabilizó por milímetro cuadrado el número de células positivas y se determinó como una cruz (+) cuando la presencia de células productoras de IL-17A era escasa, (++) cuando era regular y (+++) cuando había abundantes.

RESULTADOS

El diagnóstico se llevó a cabo histológicamente con la observación de las muestras por la técnica de hematoxilina-eosina. **Figuras 1 y 2**

Los cortes de actinomicetoma causados por *N. brasiliensis* y *A. madurae* teñidos por hematoxilina-eosina generaron la siguiente información:

En la **Figura 1** se muestra el grano de *N. brasiliensis* que tiene forma bilobulada, característica de los micetomas por este agente causal.

En la **Figura 2** se observa el grano de *A. madurae* con contorno cartográfico y es más afín a la hematoxilina.

Se estudiaron cortes de biopsias de 8 pacientes diagnosticados con micetoma por actinomicetos en el Hospital General Manuel Gea González, uno por *A. madurae* y 7 por *N. brasiliensis*,

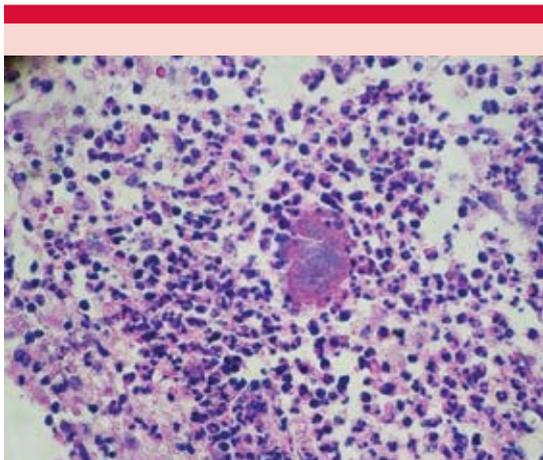


Figura 1. Actinomicetoma por *N. brasiliensis*. Se muestra el grano arriñonado característico y la respuesta inflamatoria que lo rodea (HE 40x).

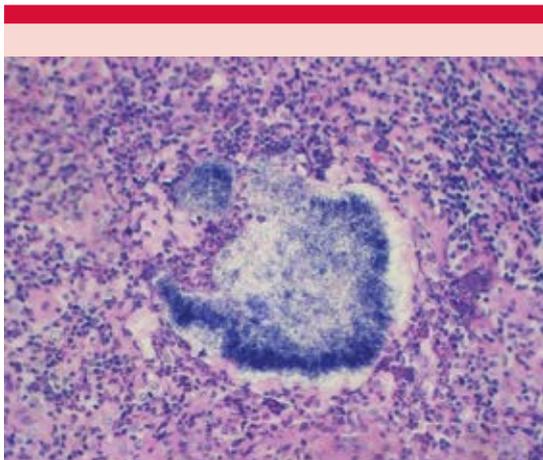


Figura 2. Actinomicetoma por *A. madurae*. Se observa el grano cartográfico característico y la respuesta inflamatoria que lo rodea (HE 10x).

mediante la técnica de inmunofluorescencia indirecta. **Figura 3**

En el **Cuadro 1** se muestran los resultados del número de células CD161+ encontradas al observar 10 campos en los actinomicetomas estudiados.

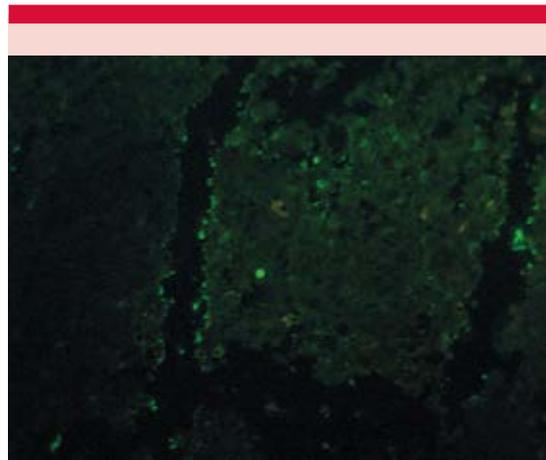


Figura 3. Célula CD161+ en un actinomicetoma por *A. madurae*, marcado con el anticuerpo IgG anti-CD161+ humano hecho en ratón y con IgM anti-IgG de ratón hecho en cabra marcado con FITC, a 40x.

Cuadro 1. Número de células CD161+ encontradas en actinomicetomas causados por *N. brasiliensis* (n = 7) y *A. madurae* (n = 1)

Paciente	Agente causal	Núm. de células CD161+
1	<i>Nocardia brasiliensis</i>	0
2	<i>Nocardia brasiliensis</i>	9
3	<i>Nocardia brasiliensis</i>	3
4	<i>Nocardia brasiliensis</i>	1
5	<i>Nocardia brasiliensis</i>	4
6	<i>Nocardia brasiliensis</i>	0
7	<i>Nocardia brasiliensis</i>	8
8	<i>Actinomadura madurae</i>	16

Este cuadro muestra el número de células presentes en 10 campos que expresan el marcador CD61+ en actinomicetomas por *N. brasiliensis* y por *A. madurae*.

El número de células presentes que expresan el marcador CD161+ en actinomicetomas por *N. brasiliensis* va de 0 a 9, y el promedio de células CD161+ en actinomicetomas por *N. brasiliensis* es de 4 células contadas en 10 campos observados (**Figura 3**). Para el caso del actinomicetoma

por *A. madurae* es de 16 células contadas en 10 campos observados.

Al estudiar las células productoras de IL-17A en actinomicetomas por *N. brasiliensis* encontramos que en todos los pacientes se observaron células productoras de IL-17A en las tres zonas que rodean al grano de micetoma. Sin embargo, como se observa en las **Figuras 4 y 5**, sólo dos pacientes mostraron estas células de forma abundante en la zona II. En 5 de los casos se observó escasa cantidad de estas células en las 3 zonas. En el paciente 6 se logró observar presencia de IL-17A dentro del grano. **Figura 6**

Al realizar el estudio de las células productoras de IL-17A en actinomicetomas por *Actinomyces madurae* encontramos abundantes células en la zona II de la reacción inflamatoria. **Figuras 7 y 8**

En el **Cuadro 2** se muestran los resultados de la evaluación semicuantitativa en donde se optó por otorgar una cruz (+) cuando la existencia

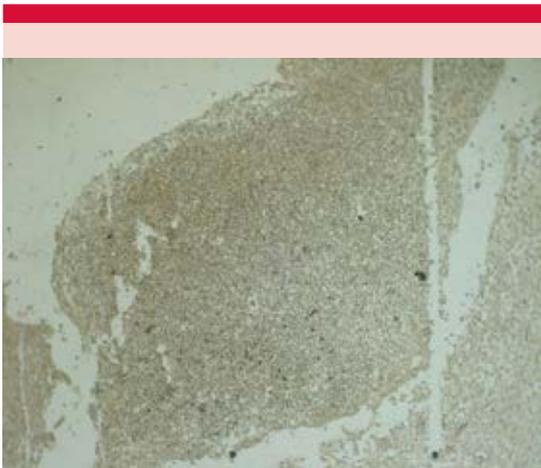


Figura 4. Presencia de células productoras de IL-17A en la zona II de la respuesta inflamatoria de un actinomicetoma causado por *Nocardia brasiliensis*. 40x.

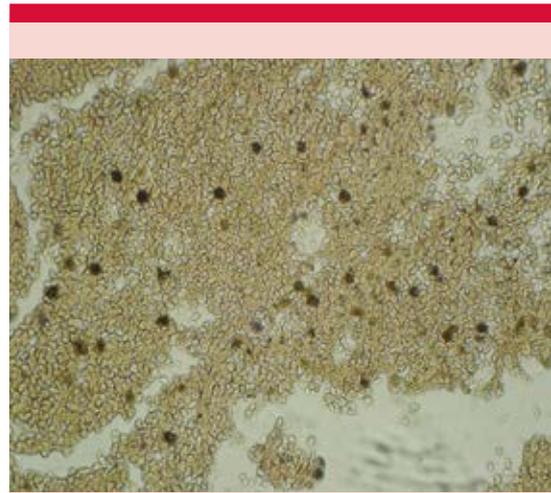


Figura 5. Marcaje *in situ* de actinomicetoma por *N. brasiliensis* del paciente 4. Se muestran células productoras de IL-17A en la zona II. 40x.



Figura 6. Marcaje *in situ* de actinomicetoma por *N. brasiliensis* del paciente 6. Se observa célula productora de IL-17A y la citocina presente en el grano del agente causal. Muestra observada a 10x.

de células productoras de IL-17A era poca, (++) cuando era regular y (+++) cuando era abundante.



Figura 7. Marcaje *in situ* de actinomicetoma por *A. madurae* del paciente 8. Se muestran células productoras de IL-17A. 40x.



Figura 8. Marcaje *in situ* de actinomicetoma por *A. madurae* del paciente 8. Se muestran abundantes células productoras de IL-17A en la zona II y el grano característico del agente causal. 10x.

El 29% de los actinomicetomas por *N. brasiliensis* mostró abundante número de células productoras de IL-17A en la zona II y el 71% fue de baja a escasa cantidad en las zonas I y III.

Cuadro 2. Evaluación semicuantitativa de la presencia de células productoras de IL-17A en actinomicetomas por *N. brasiliensis* y *A. madurae*

Paciente	Agente causal	Células productoras de IL-17A
1	<i>Nocardia brasiliensis</i>	+
2	<i>Nocardia brasiliensis</i>	+++
3	<i>Nocardia brasiliensis</i>	+
4	<i>Nocardia brasiliensis</i>	+++
5	<i>Nocardia brasiliensis</i>	+
6	<i>Nocardia brasiliensis</i>	+
7	<i>Nocardia brasiliensis</i>	+
8	<i>Actinomyces madurae</i>	+++
9	<i>Actinomyces madurae</i>	+++

Los actinomicetomas por *N. brasiliensis* y *A. madurae* mostraron abundante número de células productoras de IL-17A en la zona II.

En los dos casos de actinomicetomas por *A. madurae* se observaron abundantes células productoras de IL-17A en la zona II (100%).

DISCUSIÓN

Los granos de micetomas están rodeados por tres zonas de células inflamatorias. De acuerdo con Mahgoub, la zona I, que es la más cercana al grano, se compone principalmente de neutrófilos. La zona II consiste principalmente en macrófagos y la zona III contiene linfocitos y células plasmáticas.¹³ Debido a que la reacción inflamatoria que rodea los granos de micetoma difiere según la zona, la existencia de células productoras de IL-17A también lo hace.¹⁴ Por lo que la existencia de estas células en los actinomicetomas por *N. brasiliensis* y por *A. madurae* se observó mayormente en la zona II.

La presencia de células que manifiestan el CD161+ y secretan IL-17 nos hace pensar que son células Th17 y aunque son pocas, están presentes en los actinomicetomas y participan

en la reacción inflamatoria, hay otras células que también producen IL-17, pero no expresan CD161+ y pueden ser células epiteliales, endoteliales, fibroblastos, así como otras células del sistema inmunitario.^{15,16}

Es importante resaltar la función de los melanocitos como elementos activos en el sistema inmunitario de la piel que secreta moléculas de señalización¹⁷ y son capaces de activar a otras células liberando citocinas, como IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-6, IL-10 y TNF- α , quimiocinas como IL-8 y CCL2, factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), catecolaminas, eicosanoides, serotonina, factor estimulante de los melanocitos y óxido nítrico (NO),¹⁸ de donde el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y la IL-6 en conjunto desencadenan la producción de IL-17A por células T CD4+, también llamadas Th17, que participan en la respuesta inflamatoria en el actinomicetoma, pero de manera no muy abundante, como se observa en este estudio.

Sin embargo, otras células importantes que también participan activamente en la inflamación son los queratinocitos que tienen receptores para estas citocinas y responden de forma importante liberando más mediadores inflamatorios, amplificando la respuesta inmunitaria local y provocando su cronicidad¹⁹ que en el caso de los actinomicetomas juegan un papel importante y con mayor abundancia.²⁰

En la actualidad, existe evidencia de la presencia de IL-17A en la reacción inflamatoria en infecciones por *M. mycetomatis*, *A. pelletieri* y *S. somaliensis* para los tres agentes causales, la mayor expresión se observó en la zona I (dentro del citoplasma de neutrófilos) y II (dentro del citoplasma de macrófagos), la menor expresión se observó en la zona III (dentro del citoplasma de linfocitos).^{16,17} Una respuesta similar a la que se da en actinomicetomas por *N. brasiliensis*

y *A. madurae*, ya que observamos la mayor cantidad de células productoras de IL-17A en la zona II, y mucho menor o muy poca en las zonas I y III.

En el estudio que realizó Edward Siddig y colaboradores¹⁸ observaron una relación con la cantidad presente de IL-17A y la extensión y duración de la lesión, observándose mayor IL-17A en lesiones más grandes y de mayor duración. Esto podría explicar por qué se observa mayor cantidad de IL-17A en los actinomicetomas por *A. madurae* que en los actinomicetomas por *N. brasiliensis*.

En este estudio se encontraron células CD161+ productoras de IL-17A en los actinomicetomas, las cuales se observaron en mayor cantidad en la zona II que rodea al grano, lo que nos permite suponer que el origen de esta citocina no solo proviene de los linfocitos presentes.

En el actinomicetoma por *A. madurae* hubo mayor cantidad de células productoras de IL-17A, a diferencia de los actinomicetomas por *N. brasiliensis*.

Uno de los inconvenientes de nuestro estudio es que no se tiene conocimiento exacto de la cronicidad del actinomicetoma en los pacientes, por lo que no podemos relacionar el tiempo con la presencia de IL-17A.¹⁹ Sin embargo, se sabe que a partir del día 30 de infección por *N. brasiliensis* la IL-17A comienza a decaer la concentración hasta alcanzar concentraciones muy bajas, a pesar de que la enfermedad es persistente.^{19,20} Lo anterior podría explicarse en un estado de cronicidad de la enfermedad, donde la bacteria se encuentra en forma latente dentro de las células fagocíticas, rodeadas por fibras de colágena y linfocitos que forman el granuloma y, a falta de estímulo, no se agregan más subpoblaciones de linfocitos, en este caso de los productores de IL-17A.²¹

CONCLUSIONES

Se encontró baja presencia de células CD161+ productoras de IL-17A (Th17) en los actinomicetomas; sin embargo, puede apreciarse a esta citocina en alta concentración en la zona II en la respuesta inflamatoria de la lesión, por lo que la presencia de IL-17A puede provenir de otras células.

REFERENCIAS

- López MR, Méndez TL, Bonifaz A, Arenas GR, Mayorga J, Welsh O, Vera CL, Padilla DM, Contreras PC, Chávez G, Estrada R, Hernández-HF, Manzano GP. Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. *Gac Med Mex* 2013; 149: 586-592.
- Serrano JA, Sandoval AA. El micetoma revisión. *Rev Soc Ven Microbiol* 2003; 23 (1): 70-79.
- Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, Harrington LE IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 821-85. DOI: 10.1146/annurev.immunol.25.022106.141557
- Vélez VN, París AS, García ML. Interleuquina-17: características, vías de diferenciación, señalización y funciones biológicas. *IATREIA* 2007; 20 (2): 186-195.
- Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor- β induces development of the Th17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234. DOI: 10.1038/nature04754.
- Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
- Xu S, Cao X. Interleukin-17 and its expanding biological functions. *Cell Mol Immunol* 2010; 7 (3): 164-174. DOI:10.1038/cmi.2010.21.
- Dong-Chen. Diversification of T-helper-cell lineages: Finding the family root of IL-17-producing cells. *Nature Rev Immunol* 2006; 6: 329-333. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri1807>.
- Park H, Li Z, Yang X, Chang S, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin-17. *Nature Immunol* 2005; 6: 1133-1141. DOI: 10.1038/nri1261.
- Flores GY, Talamás RP. Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. *México. REB* 2012; 31 (1): 3-9.
- Karlsson F, Hassan ZM. Quantification of Th1 and Th17 Cells with Intracellular Staining Following PMA/Ionomycin Stimulation *Curr Protoc Cytom* 2015; 71: 6.35.1-6.35.7. DOI: 10.1002/0471142956.cy0635s71.
- Ham WA, Cormack HD. *Tratado de Histología*. 9ª ed. México. Interamericana, 2017; 1-28.
- Serrano HA. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2009; 5 (S1): 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.11.012>.
- Batten M, Li J, Yi S, Kljavin N, Danilenko D, Lucas S, et al. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of Interleukin 17-producing T cells. *Nature Immunol* 2006; 7: 929-936. DOI <https://doi.org/10.1038/ni1375>.
- Sarkar S, Justa S, Brucks M, Endres J, Fox DA, Zhou X, Alnaimat F, Whitaker B, Wheeler JC, Jones BH, Bommireddy SR. Interleukin (IL)-17A, F and AF in inflammation: a study in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2014; 177 (3): 652-661. <https://doi.org/10.4103/1110-161X.168164>.
- Hassan MA, Fahal AH. Mycetoma: in tropical surgery. Kamil R, Lumbly J. Westminster Publication Ltd. 2004; 30-45. DOI:10.1002/bjs.1800791107.
- Hassan A, Ahmed A, Ismail A, Veress B. The immunopathology of actinomycetoma lesions caused by *Streptomyces somaliensis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95 (1): 89-92. DOI: 10.1016/s0035-9203(01)90346-3.
- Siddig EE. Interleukin-17 and matrix metalloprotease-9 expression in the mycetoma granuloma. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2019; 13 (7): 3-11. DOI: 10.1371/journal.pntd.0007351.
- Solis SJ, Quitanilla RI, Meester I, Segoviano RJ, Juárez, VJ, Salinas CS. In situ detection and distribution of inflammatory cytokines during the course of infection with *Nocardia brasiliensis*. *Histol Histopathol* 2008; 23: 573-681. DOI:10.14670/HH-23.573.
- Stanley T, Saipiroon M, Dallas M, Hydea, Godinez D, Beaman BL. IL-17 and $\gamma\delta$ T-lymphocytes play a critical role in innate immunity against *Nocardia asteroides* GUH-2. *Microbes Infect* 2012; 14 (13): 1133-1143. DOI: 10.1016/j.micinf.2012.05.008.
- Murakami T, Hatano S, Yamada H, Iwakura Y, Yoshikai Y. Dos tipos de interleucina 17A-Produciendo $\gamma\delta$ células T en la protección contra la infección pulmonar con *Klebsiella pneumoniae*. 2016; 214 (11): 1752-1761. DOI: 10.1093/infdis/jiw443.