

IL-17在阿尔茨海默病治疗中的机理机制研究综述

焦燕琴^{1*}, 谢海蝶^{1*}, 孙若豪^{2,3}, 张建安¹, 贾云飞¹, 郑瑶¹, 马瑜洁¹, 张艺馨¹, 何明颐¹, 翁佳昇¹, 王平义^{1#}

¹西藏民族大学医学院/西藏自治区高原胃肠病临床医学研究中心, 陕西 咸阳

²首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 北京

³国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京

收稿日期: 2025年8月3日; 录用日期: 2025年8月28日; 发布日期: 2025年9月4日

摘要

阿尔茨海默病作为全球最常见的神经退行性疾病之一, 其发病机制复杂且尚未完全阐明, 目前仍缺乏能够完全治愈该疾病的有效药物。深入解析其发病机制并开发新型治疗策略, 已成为领域内亟待解决的重大科学问题。白细胞介素-17作为关键的促炎细胞因子, 近年来越来越多的研究证实其可通过多维度调控网络参与AD的病理进程, 并展现出双向调控的特性。然而, 目前关于IL-17在AD中多机制协同作用的研究仍缺乏系统性总结。本文聚焦于IL-17在阿尔茨海默病中的具体作用机制展开综述, 主要从小胶质细胞、A β 积累和Tau高度磷酸化、血脑屏障破坏、肠脑轴作用、突触可塑性、靶向治疗等方面对现有研究进行归纳总结, 探讨未来研究的方向, 以期深化该领域研究, 为AD新型治疗策略的开发提供理论依据。

关键词

阿尔茨海默病, IL-17, 作用机制, 综述

Research Review of the Mechanism of IL-17 in the Treatment of Alzheimer's Disease

Yanqin Jiao^{1*}, Haidie Xie^{1*}, Ruohao Sun^{2,3}, Jian'an Zhang¹, Yunfei Jia¹, Yao Zheng¹, Yujie Ma¹, Yixin Zhang¹, Mingyi He¹, Jiasheng Weng¹, Pingyi Wang^{1#}

¹School of Medicine, Xizang Minzu University/Tibet Autonomous Region Plateau Gastroenterology Clinical Research Center, Xianyang Shaanxi

²Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing

³China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing

*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 焦燕琴, 谢海蝶, 孙若豪, 张建安, 贾云飞, 郑瑶, 马瑜洁, 张艺馨, 何明颐, 翁佳昇, 王平义. IL-17 在阿尔茨海默病治疗中的机理机制研究综述[J]. 护理学, 2025, 14(9): 1576-1582. DOI: 10.12677/ns.2025.149209

Received: Aug. 3rd, 2025; accepted: Aug. 28th, 2025; published: Sep. 4th, 2025

Abstract

Alzheimer's disease (AD), as one of the most common neurodegenerative diseases globally, has a complex pathogenesis that remains incompletely elucidated. Currently, there is a lack of effective drugs capable of completely curing the disease. In-depth analysis of its pathogenesis and development of novel therapeutic strategies have become major scientific issues that urgently need to be addressed in the field. Interleukin-17 (IL-17), as a key pro-inflammatory cytokine, has been increasingly confirmed in recent years to participate in the pathological process of AD through a multidimensional regulatory network, exhibiting bidirectional regulatory characteristics. However, systematic summaries on the synergistic effects of multiple mechanisms of IL-17 in AD are still lacking. This article focuses on the specific mechanisms of action of IL-17 in AD, mainly summarizing existing research from aspects such as microglia, A β accumulation and tau hyperphosphorylation, blood-brain barrier disruption, gut-brain axis function, synaptic plasticity, and targeted therapy, and discusses future research directions, with the aim of deepening research in this field and providing theoretical basis for the development of novel therapeutic strategies for AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, IL-17, Mechanism of Action, Review

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一类进行性神经退行性疾病,患者数量庞大,全球目前约有5000万例,预计到2050年将增至1.52亿例。AD带来了严重的经济负担,其对个人、家庭及社会的总体影响金额约达1万亿美元[1]。由于AD的发病机制复杂,目前尚无治愈手段,因此深入探究其致病机制、探寻新的药物作用靶点显得尤为关键。

白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)作为辅助性T细胞17 (T helper cell 17, Th17)分泌的特征性细胞因子,在免疫稳态中扮演双重角色。在生理条件下,IL-17可以通过招募中性粒细胞清除病原体、诱导上皮抗菌肽分泌和增强屏障功能等多重机制产生保护性免疫[2]。然而,在慢性炎症或自身免疫背景下,IL-17的过度活化又成为病理驱动因素。

近年来,越来越多的研究聚焦于IL-17在AD发病中的作用。多项流行病学研究表明,AD患者血清中IL-17浓度较健康对照组显著升高;与之呼应的是,在AD动物模型研究中,小鼠血清、脑脊液及脑组织中IL-17的表达水平均呈现显著上调趋势[3]。这些证据共同提示,IL-17可能在AD疾病的发生发展中扮演着关键角色。本文综述了近年来相关的基础研究,主要从小胶质细胞、 β -淀粉样蛋白(beta-amyloid, A β)积累和Tau蛋白高度磷酸化、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏、肠脑轴作用、突触可塑性、靶向治疗的优势等方面为IL-17在AD中的临床应用提供依据,并为进一步探索提供思路。

2. IL-17的生物学功能

IL-17主要是由CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、肥大细胞和固有淋巴样细胞,通过T细胞受

体(TCR)激活和炎症细胞因子(IL-1 β 和 IL-23)驱动的方式产生。IL-17 除了通过诱导趋化因子的产生间接募集中性粒细胞外, 还可以通过直接激活或者与干扰素 γ (IFN- γ)一起增强巨噬细胞和中性粒细胞的细菌杀伤作用[2]。在分子层面上, IL-17 还促进促炎细胞因子(如 IL-1、IL-6、CXCL1、CXCL2、G-CSF、TNF)、抗微生物肽和基质金属蛋白酶的产生, 从而介导导致自身免疫性疾病的组织损伤和炎症。

3. IL-17 在大脑中的生理作用

除了在免疫中的作用外, IL-17 还参与支持短期学习, 促进社交行为和引发焦虑情绪。Ribeiro 等人的一项新研究指出, IL-17A 在大脑中具有重要的生理作用, 而不仅仅是促炎因子。IL-17 可以上调脑源性神经营养因子的产生, 调节海马体神经元突触可塑性并促进短期记忆[4]。

Lee 等的研究发现, 细胞因子 IL-17 对大脑的两个不同区域——躯体感觉皮层和杏仁核可以产生两种截然不同的影响。在躯体感觉皮层中, IL-17E 与表达 IL-17RA 和 IL-17RB 的皮层神经元相互作用, 抑制神经元兴奋性, 促进社交行为; 而在基底外侧杏仁核区域中, 表达于特定神经元中的 IL-17RA 和 IL-17RE 与 IL-17A 和 IL-17C 结合时, 可以增强神经元兴奋性, 引发焦虑情绪[5] [6]。

4. IL-17 在阿尔茨海默病中的作用

IL-17A 在 AD 中扮演复杂且动态的双重角色: IL-17 在 AD 早期的适度表达具有神经保护作用, 而中晚期以促炎作用为主, 通过作用于小胶质细胞、促进 A β /Tau 病理、破坏 BBB、作用于脑肠轴等机制加速 AD 进展。

4.1. IL-17 与小胶质细胞

小胶质细胞是大脑微环境的关键调控者, 在维持大脑稳态、防御病原体和大脑损伤修复方面发挥着至关重要的作用。但是当小胶质细胞过度激活时, 则会通过释放趋化因子、促炎细胞因子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)来促进神经炎症的进展, 从而进一步损伤神经元, 加剧 AD 的病理进程[7]。

在作用机制层面, 有研究表明, IL-17A 可以通过结合小胶质细胞表面的 IL-17 受体(IL-17RA/IL-17RC), 驱动促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)和趋化因子的表达, 形成神经毒性微环境, 导致 AD 神经变性[8] [9]。此外, IL-17A 还可以上调小胶质细胞内 Toll 样受体 4 和髓样分化因子 88 的表达, 激活核因子 κ B 通路, 进一步驱动炎症基因转录[9]。

需要引起关注的是, IL-17 的作用可能遵循钟形曲线。有研究表明, 高浓度 IL-17A 不仅会显著降低小胶质细胞对脂褐素和 A β 的吞噬效率, 也可以下调小胶质细胞的活性并促进其凋亡[9] [10]。这一发现可能为未来的实验设计提供新的侧重点。

4.2. IL-17 影响 A β 积累和 Tau 高度磷酸化

A β 级联反应和 Tau 蛋白的过度磷酸化是 AD 发病机制中的两个主要假设。A β 不仅对神经元具有直接毒性, 还能通过激活激酶, 如糖原合成酶激酶-3 β 、细胞周期蛋白依赖性激酶 5、丝裂原活化蛋白激酶等诱导 Tau 蛋白在多个位点的过度磷酸化, 进而形成神经原纤维缠结[11]。神经原纤维缠结会破坏微管结构并阻碍轴突运输, 最终引发神经元与突触的功能障碍, 严重时甚至导致神经元死亡。

有研究发现, IL-17 可以通过促进 A β 的生成和抑制其清除两方面在 AD 发病过程中发挥作用。具体而言, IL-17 可以通过上调 APP 和 β -淀粉样前体蛋白裂解酶 1 的表达, 从而促进 A β 的产生, 与此同时, A β 也可以通过 Toll 样受体激活 NF- κ B 信号通路或直接激活中性粒细胞 LFA-1 整合素的高亲和力状态产生 IL-17, 两者之间形成正反馈回路[12] [13]。此外, IL-17 的表达还会直接损害巨噬细胞或通过推动小胶

质细胞向促炎表型转化来抑制其清除 $A\beta$ 的能力[9] [14]。反而言之, 有实验已经证实, 通过向小鼠模型中注射 IL-17 中和抗体阻断 IL-17, 可以显著减轻 $A\beta$ 诱导的神经炎症和行为症状[15]。这一发现为将来的药物研发提供实验依据。

需要引起关注的是, IL-17 对 $A\beta$ 和 Tau 病理的作用可能与 AD 的发展阶段密切相关。在疾病初期, 升高的 IL-17A 可能通过适度激活胶质细胞, 促进 $A\beta$ 和 Tau 聚集物的清除。然而, 随着疾病进展, 浸润的中性粒细胞和过度激活的胶质细胞会在大脑及脑脊液中分泌过量的 IL-17A, 不仅会加剧 $A\beta$ 和 Tau 蛋白的产生, 同时也会破坏其清除过程, 最终导致神经元损伤和疾病进一步恶化[16]。

4.3. IL-17 与血脑屏障破坏

BBB 是循环血液和中枢神经系统之间的紧密屏障, 由致密的紧密连接蛋白(Tight junction protein, TJ)形成。TJP 位于脑微血管内皮细胞间隙, 维持着大脑的稳态环境。许多研究早已指出, 在 AD 的进展中, BBB 损伤扮演了关键角色。其中, 细胞因子 IL-17A 已被证明可以破坏人和小鼠脑中的 BBB 完整性从而导致 AD 的发生, 其机制主要与 TJ 分子的下调和 ROS 的增加有关[17]。IL-17A 与内皮细胞上的 IL-17R 结合可以下调 Occludin 蛋白水平、使闭合小带蛋白 1 重分布从而破坏 BBB 的完整性[17]。IL-17 也可以诱导内皮细胞产生 ROS 直接对 BBB 产生破坏, 而阻断 IL-17A 处理可以减轻对 BBB 的破坏[12] [18]。有研究表明, IL-17 增加 ROS 的机制可能与内皮细胞的 NAD(P)H 氧化酶和黄嘌呤氧化酶的激活有关[17]。

BBB 完整性的丧失会形成恶性循环: 屏障的破坏促使更多的 Th17 细胞等免疫细胞浸润至脑实质, 这些细胞将会进一步产生 IL-17A, 加剧 BBB 损伤和神经炎症, 最终诱发不可逆的神经元功能障碍[19]。

4.4. IL-17 与肠脑轴作用

大脑和肠道可以通过脑肠轴进行双向交流。近年来, 多项研究已经证明, 脑肠轴可以参与 AD 进展。肠道微生物群与大脑功能之间的密切关联已得到证实, 肠道菌群失调可导致全身炎症、神经炎症、胰岛素抵抗等 AD 的发病机制。其中, 细菌衍生的淀粉样蛋白可能会从胃肠道泄漏并升高促炎细胞因子 IL-17A 的水平[20]。研究表明, IL-17A 是肠道菌群驱动 AD 病理的关键信号分子: 在 APP 转基因小鼠中, 通过使用抗生素耗竭肠道菌群使 IL-17A⁺T 细胞的表达水平下降后, IL-17 的缺失不仅会减少肠内细菌易位入脑, 而且可以通过与 IL-17A 相关的信号通路减弱小鼠的炎症激活和淀粉样蛋白病变[21]。有研究表明, 肠道菌群可以通过其代谢物如肠道短链脂肪酸、3-氧代胆酸、异别胆酸、27-羟基胆固醇等调节 IL-17 表达影响 AD 的发展[10]。

尽管越来越多的证据表明, IL-17 通过微生物群 - 肠 - 脑轴在神经和精神疾病中占有重要地位, 但具体的相关性仍然难以捉摸, 仍需要进一步探索。

4.5. IL-17 与突触可塑性的关系

突触可塑性是指神经元间连接结构(突触)在功能或结构上的动态调整能力, 它是记忆和学习能力的细胞基础[22]。在 AD 中, 突触可塑性损伤是早期病理特征, 与认知衰退直接相关[23]。IL-17A 作为一种促炎细胞因子, 通过调节神经炎症、神经元信号通路和突触结构等方式可以影响突触可塑性。IL-17 在生理状态下通过促进脑源性神经营养因子、成纤维细胞生长因子 13 表达可以增强突触可塑性和认知功能, 但在 AD 病理环境中, IL-17 则转化为促炎介质, 通过炎症风暴和 Fas/FasL 凋亡通路加速神经元凋亡, 使突触退化[4] [23] [24]。

当前, 关于 IL-17A 对突触功能的调控机制, 现有研究仍处于初步探索阶段, 亟待通过多维度实验深入阐明。

5. IL-17 靶向治疗的优势

IL-17 是 AD 神经炎症级联反应的核心上游介质。研究显示, IL-17 可能在 AD 早期升高并参与认知与突触功能障碍的发生[25]。针对其作用特点的靶向治疗, 可做到早干预、多环节、多靶点, 展现出独特的临床转化潜力。IL-17 作为 AD 早期认知和突触功能障碍的关键触发因子, 在 AD 早期即可升高, 因此对 IL-17 的靶向治疗有可能做到在 AD 的早期阶段进行干预, 直接阻断这一恶性循环。现有的 AD 药物 A β 单抗主要针对 A β 沉积这一单一病理起作用, 针对 IL-17 的靶向药可以同时抑制神经炎症和调节 A β 代谢, 进行多病理环节的干预。IL-17 靶向治疗与现有的 AD 疗法可能存在协同潜力, 多靶点协同可覆盖更广泛的病理进程, 对中晚期已存在显著 A β /tau 病理的 AD 患者具有很高的临床价值。

6. IL-17 靶向治疗的潜在风险

针对 IL-17 的靶向治疗虽可能对 AD 的病理进展进行干预, 但过度抑制 IL-17 可能破坏关键的黏膜屏障免疫防御机制, 从而增加 AD 患者的感染风险。已有研究证实, IL-17 功能缺陷可能会显著削弱宿主清除病原体的免疫效能, 增强对细菌的易感性; 而临床观察数据进一步显示, IL-17 抑制剂的使用会显著增加患者发生皮肤念珠菌病、鼻咽炎及上呼吸道感染等疾病的发生概率[26]-[28]。因此, 应用 IL-17 抑制剂治疗 AD 时需重点关注并动态监测患者黏膜免疫状态及感染指标, 在发挥抗炎疗效的同时, 避免过度抑制 IL-17 介导的免疫防御功能。

7. 临床转化研究的科学性与复杂性

当前针对 IL-17 在 AD 中的作用的研究多局限于细胞模型与小鼠模型层面, 尚缺乏足够的临床研究数据支撑其在人体中的实际效应。尽管针对小鼠模型的研究可为 IL-17 的作用机制提供初步线索, 但人体生理环境更为复杂, 导致其在人类 AD 中的临床疗效仍具有不确定性。此外, 受限于 IL-17 在疾病进程中的动态作用, 最佳治疗窗口的精准界定仍具挑战。同时, 患者 IL-17 通路活性状态的个体差异及 AD 亚型的分型不足, 进一步阻碍了针对个体的最佳治疗时间的制定。未来需整合多组学技术, 系统解析 IL-17 通路的动态演变规律, 设计临床试验进行早晚期干预的对比研究, 从而实现对治疗窗口的精准界定。当前临床应用的 IL-17 抑制剂以司库奇尤单抗、依奇珠单抗等单克隆抗体为主, 均属于大分子药物。经外周给药后, 此类药物仅有少量可穿透 BBB 到达中枢神经系统, 难以满足中枢靶点的药物浓度需求, 需通过抗体工程化改造(如分子小型化、靶向配体修饰)及鼻腔给药等新型递送方式, 提升其中枢神经系统靶向疗效。因此, 深入开展临床研究, 基于 IL-17 表达水平或炎症亚型的差异对 AD 患者进行精准评估是将其进行临床转化的关键环节。

8. 结论与展望

IL-17 作为 AD 的潜在治疗靶点, 从小胶质细胞、A β 积累和 Tau 高度磷酸化、血脑屏障破坏、肠脑轴作用、突触可塑性等多方面参与 AD 进程。其在临床转化中展现出多重价值: 其一, 生物标志物价值。IL-17 可作为 AD 早期诊断的新型生物标志物, 未来联合影像学或液体活检技术(如脑脊液/血液 IL-17 水平检测), 能够有效监测疾病进展。其二, 靶向治疗潜力。针对 IL-17 作用靶点开发预防性疗法, 有望通过增强其早期神经保护功能(如促进 BDNF 表达、支持突触可塑性), 延缓患者认知功能衰退。其三, 精准医疗机遇。基于 IL-17 表达水平或炎症亚型的差异对 AD 患者进行精准分层, 可推动个体化治疗方案的制定, 提升治疗效果。

IL-17 在 AD 发病机制中具有双刃剑作用, 其靶向调控有望为 AD 治疗提供新策略, 但仍需进一步阐明其信号通路及阶段特异性效应。基于现有不足, 未来研究可以从以下方向进行突破: 首先, 建立动态

监测模型, 追踪 IL-17 水平与 AD 病理进程之间的动态关联, 明确其在疾病不同阶段的“治疗窗口”; 其次, 可以借助单细胞测序、空间代谢组学等多组学技术, 系统解析 IL-17 在 AD 脑内的时空分布特征及细胞间通讯网络, 揭示其跨细胞类型的调控机制; 此外, 需融合多学科前沿技术, 深入挖掘 IL-17 在肠脑轴(肠道菌群-免疫-神经互作)中的作用模式, 为靶向干预提供新视角。

综上所述, 本文阐述了 IL-17 在 AD 发病机制中的作用, 剖析了针对 IL-17 进行靶向治疗所具有的优势以及存在的不足, 有望为 AD 的治疗提供新思路和新靶点。

基金项目

西藏民族大学校级科研项目(25MD10, 23MDQ02, 24MDY21), 陕西省教育厅一般专项科学研究项目(24JK0687, 24JK0688), 西藏自治区自然科学基金项目(XZ202501ZR0034)。

参考文献

- [1] Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C.E., *et al.* (2021) Alzheimer's Disease. *The Lancet*, **397**, 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
- [2] Mills, K.H.G. (2022) IL-17 and IL-17-Producing Cells in Protection versus Pathology. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 38-54. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00746-9>
- [3] Chen, J., Jiang, G., Li, Q., Zhou, Z. and Cheng, Q. (2014) Increased Serum Levels of Interleukin-18, -23 and -17 in Chinese Patients with Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **38**, 321-329. <https://doi.org/10.1159/000360606>
- [4] Ribeiro, M., Brigas, H.C., Temido-Ferreira, M., Pousinha, P.A., Regen, T., Santa, C., *et al.* (2019) Meningeal $\gamma\delta$ T Cell-Derived IL-17 Controls Synaptic Plasticity and Short-Term Memory. *Science Immunology*, **4**, eaay5199. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aay5199>
- [5] Lee, B., Kwon, J., Jeong, Y., Caris, H., Oh, D., Feng, M., *et al.* (2025) Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines Bidirectionally Modulate Amygdala Circuits Regulating Anxiety. *Cell*, **188**, 2190-2202.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.03.005>
- [6] Lee, Y., Ishikawa, T., Lee, H., Lee, B., Ryu, C., Davila Mejia, I., *et al.* (2025) Brain-Wide Mapping of Immune Receptors Uncovers a Neuromodulatory Role of IL-17E and the Receptor IL-17RB. *Cell*, **188**, 2203-2217.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.03.006>
- [7] Heneka, M.T., Carson, M.J., Khoury, J.E., Landreth, G.E., Brosseron, F., Feinstein, D.L., *et al.* (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *The Lancet Neurology*, **14**, 388-405. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)70016-5)
- [8] Twarowski, B. and Herbet, M. (2023) Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6518. <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>
- [9] Cao, M., Liu, J., Zhang, X., Wang, Y., Hou, Y., Song, Q., *et al.* (2023) IL-17A Promotes the Progression of Alzheimer's Disease in APP/PS1 Mice. *Immunity & Ageing*, **20**, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00397-x>
- [10] Lu, Y., Zhang, P., Xu, F., Zheng, Y. and Zhao, H. (2023) Advances in the Study of IL-17 in Neurological Diseases and Mental Disorders. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1284304. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1284304>
- [11] Zhang, H., Wei, W., Zhao, M., Ma, L., Jiang, X., Pei, H., *et al.* (2021) Interaction between A β and Tau in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International Journal of Biological Sciences*, **17**, 2181-2192. <https://doi.org/10.7150/ijbs.57078>
- [12] Zenaro, E., Pietronigro, E., Bianca, V.D., Piacentino, G., Marongiu, L., Budui, S., *et al.* (2015) Neutrophils Promote Alzheimer's Disease-Like Pathology and Cognitive Decline via LFA-1 Integrin. *Nature Medicine*, **21**, 880-886. <https://doi.org/10.1038/nm.3913>
- [13] Chen, Z., Balachandran, Y.L., Chong, W.P. and Chan, K.W.Y. (2024) Roles of Cytokines in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 5803. <https://doi.org/10.3390/ijms25115803>
- [14] Chen, J., Li, Q., Jiang, G., Liu, J. and Cheng, Q. (2019) IL-18 Induced IL-23/IL-17 Expression Impairs A β Clearance in Cultured THP-1 and BV2 Cells. *Cytokine*, **119**, 113-118. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.03.003>
- [15] Cristiano, C., Volpicelli, F., Lippicello, P., Buono, B., Raucci, F., Piccolo, M., *et al.* (2019) Neutralization of IL-17 Rescues Amyloid- β -Induced Neuroinflammation and Memory Impairment. *British Journal of Pharmacology*, **176**, 3544-3557. <https://doi.org/10.1111/bph.14586>
- [16] Yan, X., Lai, L., Ao, Q., Tian, X. and Zhang, Y. (2022) Interleukin-17a in Alzheimer's Disease: Recent Advances and

- Controversies. *Current Neuropharmacology*, **20**, 372-383. <https://doi.org/10.2174/1570159x19666210823110004>
- [17] Huppert, J., Closhen, D., Croxford, A., White, R., Kulig, P., Pietrowski, E., *et al.* (2009) Cellular Mechanisms of IL-17-Induced Blood-Brain Barrier Disruption. *The FASEB Journal*, **24**, 1023-1034. <https://doi.org/10.1096/fj.09-141978>
- [18] Kebir, H., Kreymborg, K., Ifergan, I., Dodelet-Devillers, A., Cayrol, R., Bernard, M., *et al.* (2007) Human TH17 Lymphocytes Promote Blood-Brain Barrier Disruption and Central Nervous System Inflammation. *Nature Medicine*, **13**, 1173-1175. <https://doi.org/10.1038/nm1651>
- [19] Siffrin, V., *et al.* (2010) *In Vivo* Imaging of Partially Reversible Th17 Cell-Induced Neuronal Dysfunction in the Course of Encephalomyelitis. *Immunity*, **33**, 424-436.
- [20] Khan, S., Barve, K.H. and Kumar, M.S. (2020) Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, **18**, 1106-1125. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666200528142429>
- [21] Hao, W., Luo, Q., Tomic, I., Quan, W., Hartmann, T., Menger, M.D., *et al.* (2024) Modulation of Alzheimer's Disease Brain Pathology in Mice by Gut Bacterial Depletion: The Role of IL-17a. *Gut Microbes*, **16**, Article ID: 2363014. <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2363014>
- [22] Mangina, C.A. and Sokolov, E.N. (2006) Neuronal Plasticity in Memory and Learning Abilities: Theoretical Position and Selective Review. *International Journal of Psychophysiology*, **60**, 203-214. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.11.004>
- [23] Zhang, J., Ke, K.F., Liu, Z., Qiu, Y.H. and Peng, Y.P. (2013) Th17 Cell-Mediated Neuroinflammation Is Involved in Neurodegeneration of Ab1-42-Induced Alzheimer's Disease Model Rats. *PLOS ONE*, **8**, e75786.
- [24] Tfilin, M. and Turgeman, G. (2019) Interleukine-17 Administration Modulates Adult Hippocampal Neurogenesis and Improves Spatial Learning in Mice. *Journal of Molecular Neuroscience*, **69**, 254-263. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01354-4>
- [25] Brigas, H.C., Ribeiro, M., Coelho, J.E., Gomes, R., Gomez-Murcia, V., Carvalho, K., *et al.* (2021) IL-17 Triggers the Onset of Cognitive and Synaptic Deficits in Early Stages of Alzheimer's Disease. *Cell Reports*, **36**, Article ID: 109574. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109574>
- [26] Li, J., Casanova, J. and Puel, A. (2018) Mucocutaneous IL-17 Immunity in Mice and Humans: Host Defense vs. Excessive Inflammation. *Mucosal Immunology*, **11**, 581-589. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.97>
- [27] Langley, R.G., Elewski, B.E., Lebwohl, M., Reich, K., Griffiths, C.E.M., Papp, K., *et al.* (2014) Secukinumab in Plaque Psoriasis—Results of Two Phase 3 Trials. *New England Journal of Medicine*, **371**, 326-338. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1314258>
- [28] Wu, S., Xu, Y., Yang, L., Guo, L. and Jiang, X. (2023) Short-term Risk and Long-Term Incidence Rate of Infection and Malignancy with IL-17 and IL-23 Inhibitors in Adult Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1294416. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1294416>