



## INVESTIGAÇÃO

# Níveis reduzidos de interleucina 27 no soro de pacientes com vitiligo ☆,☆☆



Saeed Malek Hosseini <sup>a</sup>, Naser Gholijani <sup>b</sup>, Nooshafarin Chenari <sup>a</sup>  
e Kurosh Kalantar <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Imunologia, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Irã

<sup>b</sup> Centro de Pesquisa de Doenças Autoimunes, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Irã

Recebido em 2 de junho de 2019; aceito em 14 de fevereiro de 2020

Disponível na Internet em 15 de julho de 2020

### PALAVRAS-CHAVE

Citocinas;  
Inflamação;  
Vitiligo

### Resumo

**Fundamentos:** O vitiligo é uma doença cutânea comum em que os melanócitos são destruídos por respostas imunes autorreativas. A perda de melanócitos resulta no aparecimento de áreas despigmentadas em diferentes partes do corpo. As citocinas, como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , têm um papel importante na patogênese do vitiligo. A interleucina 27 (IL-27) é um novo membro da família IL-6/IL-12, liberada principalmente por células apresentadoras de antígeno ativadas. Foi sugerido que a IL-27 atue como citocina pró-inflamatória e anti-inflamatória. Concentrações alteradas de IL-27 foram observadas em várias doenças autoimunes, como esclerose múltipla, artrite reumatoide e psoríase. Ainda não foram realizados estudos para determinar a expressão dessa citocina em pacientes com vitiligo.

**Objetivo:** Determinar a concentração sérica de IL-27 em pacientes com vitiligo e compará-la com a de indivíduos normais.

**Métodos:** A concentração sérica de IL-27 em 79 pacientes com vitiligo foi avaliada em comparação com 45 controles saudáveis com o teste ELISA.

**Resultados:** Os resultados mostraram diminuição da concentração de IL-27 em pacientes com vitiligo em comparação com indivíduos saudáveis ( $p = 0,026$ ). Além disso, não foi observada correlação entre as concentrações de IL-27 e os parâmetros da doença, como a gravidade do vitiligo e a extensão da área despigmentada.

**Limitação do estudo:** Um tamanho de amostra maior seria mais recomendável para esse estudo.

**Conclusão:** A redução nos níveis séricos de IL-27 em pacientes com vitiligo em comparação com indivíduos normais sugere que essa citocina possa ter um papel anti-inflamatório no vitiligo. Assim, a IL-27 pode ser considerada como um novo alvo para a manipulação do sistema imunológico em pacientes com vitiligo.

© 2020 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.02.005>

☆ Como citar este artigo: Hosseini SM, Gholijani N, Chenari N, Kalantar K. Decreased levels of interleukin 27 in the serum of vitiligo patients. An Bras Dermatol. 2020;95:570–4.

☆☆ Trabalho realizado na Universidade de Ciências Médicas de Shiraz, Shiraz, Irã.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [kalantark@sums.ac.ir](mailto:kalantark@sums.ac.ir) (K. Kalantar).

## Introdução

O vitiligo é uma doença despigmentante adquirida comum, caracterizada por manchas brancas distribuídas em várias partes do corpo e que afetam significativamente a qualidade de vida e a saúde mental dos pacientes.<sup>1,2</sup> A prevalência do vitiligo em diferentes sociedades foi relatada como de 0,5% a 1%.<sup>3</sup> Segundo uma metanálise recente, a prevalência de vitiligo entre diferentes comunidades foi de 0,2% e em estudos hospitalares, de 1,8%.<sup>4</sup> O vitiligo surge com um padrão notável de despigmentação macular, com aparência variável em forma ou tamanho. Essa doença é classificada em dois subgrupos, vitiligo generalizado e localizado, nos quais se observa ausência de melanócitos funcionantes.<sup>5</sup>

As principais causas de vitiligo são complexas e podem ser o resultado de distúrbios genéticos, que podem apresentar herança poligênica e multifatorial.<sup>6</sup> Sua principal causa ainda não está clara; no entanto, algumas evidências indicam que uma mudança nas funções imunológicas contribui para esse tipo de ação.<sup>7</sup> Presume-se que o vitiligo resulte de reações autoimunes que destroem gradualmente os melanócitos. Apesar da detecção de autoanticorpos autorreagentes em pacientes com vitiligo, um conjunto cada vez maior de evidências respalda a teoria de imunidade celular alterada como a principal causa dessa doença desfigurante.<sup>8</sup> As citocinas têm um papel central na mediação das reações imunes celulares e humorais. O desequilíbrio entre citocinas pró- e anti-inflamatórias, que favorece a predominância de uma resposta Th1/Th17, em vez de uma resposta Th2/Treg, foi proposto como um possível mecanismo subjacente do vitiligo. No entanto, um conjunto considerável de evidências respalda o papel das células T CD8 tipo 1 na destruição de melanócitos.<sup>9,10</sup> O aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com vitiligo (inclusive IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) foi demonstrado em vários estudos.<sup>11-13</sup>

A IL-27, um membro bastante novo da família IL-6/IL-12, é principalmente liberada por células apresentadoras de antígeno ativadas, incluindo células dendríticas (CDs), monócitos e macrófagos.<sup>14,15</sup> Ela é composta por duas subunidades, a molécula 3 induzida por EBV (EBI3), um homólogo de IL-12 p40, e a p28, um homólogo de IL-6 p35. O receptor de IL-27 (IL-27R) é um heterodímero composto por uma cadeia alfa específica de IL-27R (WSX-1) e uma subunidade gp130.<sup>16</sup> A IL-27R é expressa por vários tipos de células, inclusive, mas não limitadas a células T, B e NK, CDs, macrófagos, queratinócitos, células T CD8 tipo 1 e células endoteliais.<sup>17-19</sup> A sinalização de IL-27R resulta na ativação das vias JAK-STAT e p38 MAPK.<sup>20,21</sup> A IL-27 aumenta a diferenciação das células Th1 e Tr1 por meio da ativação de STAT1/3 enquanto inibe a diferenciação de células T reguladoras e células Th2.<sup>21-26</sup> Além da diferenciação Th1, também foi demonstrado que a sinalização de IL-27 por meio do STAT-1 ativa células NK, que foram consideradas como tendo um papel na patogênese do vitiligo.<sup>27</sup>

Embora estudos anteriores tenham identificado o papel inflamatório da IL-27, as evidências mais recentes sugerem um efeito imunomodulador dessa citocina.<sup>28</sup> A IL-27 induz Tr1 e inibe as respostas Th2 e Th17, limitando, portanto, a gravidade das doenças autoimunes pela supressão das células Th17.<sup>29-31</sup> Ela também desempenha funções

imunorregulatórias devido à regulação positiva de PD-L1, IDO e IL-10.<sup>32</sup> Assim, sugere-se que essa citocina pode ser considerada como um possível agente terapêutico para algumas doenças inflamatórias ou autoimunes.

Em relação à natureza complexa pró- e anti-inflamatória da IL-27, vários estudos avaliaram as concentrações locais ou sistêmicas da IL-27 em diferentes doenças. Alterações na concentração de IL-27 e sua correlação com parâmetros autoimunes também foram relatadas em várias doenças inflamatórias mediadas por Th1/Th17, como esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide.<sup>33-36</sup>

As concentrações de IL-27 em pacientes com vitiligo ainda não foram investigadas. O presente estudo teve como objetivo avaliar os níveis séricos de IL-27 em pacientes com vitiligo.

## Métodos

### População do estudo

Foram incluídos no estudo 79 pacientes com vitiligo, dos quais 32 (41%) eram do sexo masculino e 47 (59%) do feminino, bem como 45 controles saudáveis sem sinais de doenças autoimunes e pareados por idade e sexo. A população do estudo incluiu 72 pacientes com vitiligo generalizado e sete com vitiligo localizado. Os pacientes concordaram em participar do estudo, que foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Ciências Médicas de Shiraz (IR.sums.med.rec.1397.400).

### Coleta de amostras

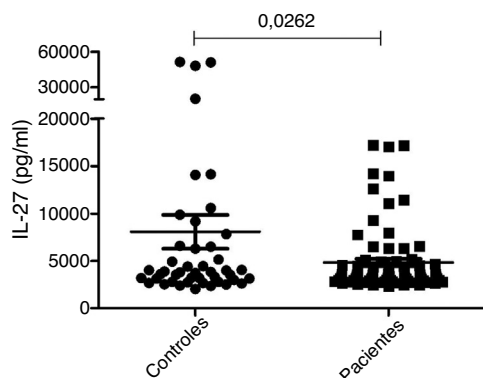
De toda a população do estudo, foram coletados 5 mL de sangue periférico. Após centrifugação a 3.000 rpm por 10 minutos, os soros foram separados e mantidos a -70 °C até o uso.

### Medição da IL-27 sérica

As concentrações séricas de IL-27 foram determinadas pelo ensaio imunoenzimático (ELISA) em pacientes com vitiligo e em indivíduos saudáveis. As concentrações de IL-27 foram quantificadas de acordo com as instruções dos fabricantes do kit ELISA (DY2526-05, R&D Systems - Estados Unidos). A sensibilidade dos testes foi de 12,8 pg/mL. Em resumo, 100  $\mu$ L de anticorpo de captura foram colocados em cada micropoço de uma placa com 96 micropoços durante a noite em temperatura ambiente. Após lavagem e bloqueio, 100  $\mu$ L de soro de pacientes e controles foram adicionadas por duas horas em temperatura ambiente. As placas foram lavadas novamente e 100  $\mu$ L do anticorpo de detecção e, em seguida, 100  $\mu$ L da diluição de estreptavidina com peroxidase de rábano foram adicionados por 20 minutos. Em seguida, foi adicionada solução de substrato (100  $\mu$ L) por 20 minutos; finalmente, a reação foi interrompida adicionando a solução de parada a cada poço. A densidade óptica das amostras foi lida com um leitor de microplacas a 450 nm. Os níveis de citocina foram extrapolados a partir da curva padrão relacionada.

**Tabela 1** Análise demográfica da população incluída neste estudo

População do estudo	Pacientes	Controles
Número	79	45
Idade	36,37 ± 14,7	35,06 ± 11,5
Sexo		
Masculino	32 (41%)	18 (40%)
Feminino	47 (59%)	27 (60%)



**Figura 1** Concentração sérica média de IL-27 (pg/mL) em pacientes com vitiligo e no grupo controle.

### Análise estatística

Todos os dados foram analisados pelo *software* SPSS v. 16 (SPSS Inc. - Chicago, IL, Estados Unidos) e de acordo com o teste de normalidade (teste de Kolmogorov-Smirnov). Os testes não paramétricos U de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis foram usados e valores- $p < 0,05$  foram considerados significativos. Os gráficos foram elaborados com Graph Pad Prism (v. 6 - La Jolla, CA, Estados Unidos). Todos os dados foram apresentados como média  $\pm$  erro padrão da média (SEM), a menos que especificado de outra forma.

## Resultados

### Análise demográfica

A *tabela 1* apresenta uma visão geral das características demográficas e clínicas de pacientes com vitiligo e indivíduos saudáveis participantes do estudo.

### Medição da IL-27 sérica

As concentrações séricas de IL-27 em 79 pacientes com vitiligo generalizado (72 casos) ou localizado (sete casos) foram mensuradas pela técnica ELISA. O grupo controle incluiu 45 indivíduos saudáveis e pareados por sexo. Como apresentado na *figura 1*, os resultados mostraram uma diferença significativa nas concentrações séricas de IL-27 entre pacientes com vitiligo ( $5.267,8 \pm 399$  pg/mL) e indivíduos saudáveis ( $7.097,7 \pm 1.502$  pg/mL;  $p = 0,0262$ ).

### Correlações entre IL-27 e características demográficas e manifestações clínicas

Foram avaliadas as correlações entre as concentrações séricas de IL-27 e sexo, gravidade da doença, dois tipos de vitiligo (localizado/generalizado), formas segmentar/não segmentar da doença e resposta ao tratamento em pacientes com vitiligo. Não foi observada uma correlação significativa entre os níveis de IL-27 e esses parâmetros no presente estudo (*tabela 2*).

### Discussão

A principal causa do vitiligo ainda não foi bem estabelecida. Recentemente, estudos em humanos e experimentais apresentaram evidências consideráveis sobre o padrão de autoimunidade na patogênese do vitiligo. Foi demonstrado que a imunidade humoral e celular está envolvida na etiologia da doença.<sup>37-39</sup> As evidências sugerem um papel primário dos mecanismos mediados por células, inclusive as células Th1/Th17 e Tc1, na patogênese do vitiligo.<sup>40</sup> Várias citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17) desempenham um papel fundamental na despigmentação da pele, enquanto o nível de TGF- $\beta$  indicava um estado reversível.<sup>6,41</sup>

Foi sugerido que a IL-27 atue como citocina pró-inflamatória e anti-inflamatória. Concentrações alteradas de IL-27 foram observadas em várias doenças autoimunes e dermatológicas. Apesar de os estudos iniciais terem identificado o papel pró-inflamatório da IL-27, as evidências mais recentes sugerem que ela suprime a proliferação de células imunes e a produção de citocinas.<sup>28</sup> Essas aplicações das citocinas estão relacionadas a sua atividade pró- ou anti-inflamatória. O duplo papel da IL-27 está relacionado aos diferentes tecidos envolvidos, ao mecanismo subjacente ou ao tipo e estágio das doenças autoimunes.<sup>29</sup> Estudos anteriores revelaram que a concentração sanguínea de IL-27 estava aumentada em pacientes com pênfigo e psoríase. Eles indicaram que os níveis de IL-27 estavam fortemente correlacionados com os títulos de autoanticorpos IgG no pênfigo e também com o início e a gravidade da psoríase.<sup>42,43</sup> A literatura também apresenta relatos de expressão de IL-27 na pele com eczema.<sup>43</sup> Essa evidência respalda a função pró-inflamatória da IL-27. Embora as concentrações plasmáticas de IL-27 sejam elevadas em algumas doenças cutâneas, o nível sérico dessa citocina é reduzido em algumas doenças autoimunes, como a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), doença de Behçet (DB) e LES. Wang et al. descreveram que a expressão do mRNA de p28 da IL-27 por células mononucleares do sangue periférico e a concentração sérica de IL-27 nos soros e sobrenadantes de culturas dessas células foram visivelmente reduzidas em pacientes com DB e VKH ativas. Além disso, Gaber et al. observaram que o nível de IL-27 em pacientes com LES é significativamente mais baixo do que em controles saudáveis.<sup>44-46</sup>

Com base nessas explicações e nos resultados de vários estudos sobre a expressão alterada de IL-27 em doenças autoimunes e doenças cutâneas, foi levantada a hipótese de que a concentração de IL-27 em pacientes com vitiligo poderia estar alterada. Consistentemente com estudos anteriores em pacientes com LES e DB, o presente estudo observou que as concentrações séricas de IL-27 foram redu-

**Tabela 2** Comparação das concentrações séricas de IL-27 com base em dados demográficos e manifestações clínicas em pacientes com vitiligo

	n	Média (pg/mL)	valor-p
<b>Sexo</b>			
Masculino	32	4.623,8 ± 544,2	0,681
Feminino	47	4.961,5 ± 564,5	
Total	79		
<b>Gravidade (disseminação das lesões)</b>			
Área corporal < 20%	49	4.793,9 ± 486,6	0,071
Área corporal 20%-50%	24	4.132,7 ± 435,1	
Área corporal > 50%	6	7.844,7 ± 2.928,6	
Total	79		
<b>Tipo: localizado ou generalizado</b>			
Generalizado	72	4.925,9 ± 434,3	0,421
Localizado	7	3.784,3 ± 541,5	
Total	79		
<b>Tipo: segmentar ou não segmentar</b>			
Segmentar	8	3.668,8 ± 483,0	0,335
Não segmentar	71	4.955,0 ± 439,5	
Total	79		
<b>Resposta ao tratamento</b>			
Sim	57	4.492,8 ± 380,9	0,154
Não	21	5.797,1 ± 1.083,9	
Total	78		

zidas em pacientes com vitiligo, o que pode ser justificado por alguns mecanismos prováveis. Em primeiro lugar, a IL-27 atua contra o desenvolvimento de Th17 de maneira direta, por meio da modulação de CDs, e induz a produção de IL-10 por células T CD4 + primitivas.<sup>45</sup> A Th17 contribui para a patogênese do vitiligo pela produção de IL-17. A IL-27 inibe a diferenciação e geração de células Th17 via IL-6 e a supressão do fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), que depende da molécula de sinalização intracelular STAT1.<sup>44</sup>

## Conclusão

A IL-27 desempenha um papel imunomodulador no vitiligo. De acordo com as observações do presente estudo, não foi identificada uma associação entre o nível sérico de IL-27 e dados demográficos, gravidade da doença, tipos de vitiligo e resposta ao tratamento. Mais estudos com maior número de pacientes, inclusive todos os tipos de vitiligo, são necessários para revelar as possíveis alterações na concentração de IL-27 nesses pacientes e sua correlação com as características da doença, inclusive gravidade e extensão da área da pele afetada. A IL-27 desempenha dois papéis e deve ser considerada como um novo alvo para a manipulação do sistema imunológico em várias doenças imunomediadas.

## Suporte financeiro

Universidade de Ciências Médicas de Shiraz (bolsa n° 17684).

## Contribuição dos autores

Saeed Malek Hosseini: Redação e edição do manuscrito.

Naser Gholijani: Coleta, análise e interpretação de dados; participação no desenho do estudo.

Nooshafarin Chenari: Coleta, análise e interpretação de dados; participação no desenho do estudo; redação e edição do manuscrito.

## Conflitos de interesse

Nenhum.

## Referências

1. Nordlund JJ. Vitiligo: a review of some facts lesser known about depigmentation. *Indian J Dermatol.* 2011;56:180–9.
2. Parsad D, Dogra S, Kanwar AJ. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:58.
3. Lee H, Lee MH, Lee DY, Kang HY, Kim KH, Choi GS, et al. Prevalence of vitiligo and associated comorbidities in Korea. *Yonsei Med J.* 2015;56:719–25.
4. Zhang Y, Cai Y, Shi M, Jiang S, Cui S, Wu Y, et al. The prevalence of vitiligo: a meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11:e0163806.
5. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taïeb A. Vitiligo: focus on clinical aspects, immunopathogenesis, and therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54:52–67.
6. Sandoval-Cruz M, García-Carrasco M, Sánchez-Porras R, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández M, Munguía-Realpozo P, et al. Immunopathogenesis of vitiligo. *Autoimmun Reviews.* 2011;10:762–5.
7. Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Gani AR, Ansarullah M, Ramachandran AV, et al. Vitiligo: interplay between oxidative stress and immune system. *Exp Dermatol.* 2013;22:245–50.
8. van den Boorn JG, Konijnenberg D, Delleijm TA, van der Veen JP, Bos JD, Melief CJ, et al. Autoimmune destruction of skin

- melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol.* 2009;129:2220–32.
9. Wu J, Zhou M, Wan Y, Xu A. CD8+ T cells from vitiligo perilesional margins induce autologous melanocyte apoptosis. *Mol Med Rep.* 2013;7:237–41.
  10. Ogg GS, Rod Dunbar P, Romero P, Chen JL, Cerundolo V. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo. *J Exp Med.* 1998;188:1203–8.
  11. Singh S, Singh U, Pandey SS. Serum concentration of IL-6, IL-2 TNF- $\alpha$ , and IFN $\gamma$  in vitiligo patients. *Indian J Dermatol.* 2012;57:12–4.
  12. Sushama S, Dixit N, Gautam RK, Arora P, Khurana A, Anubhuti A. Cytokine profile (IL-2, IL-6, IL-17 IL-22, and TNF-alpha) in vitiligo - new insight into pathogenesis of disease. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18:337–41.
  13. Singh M, Mansuri MS, Mansi A. Parasrampuriah and Rasheedunnisa Begum Interleukin 1- $\alpha$ : a modulator of melanocyte homeostasis in vitiligo. 2016;5:2.
  14. Pflanz S, Timans JC, Cheung J, Rosales R, Kanzler H, Gilbert J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells. *Immunity.* 2002;16:779–90.
  15. Morrow KN, Coopersmith CM, Ford ML. IL-17 IL-27, and IL-33: A novel axis linked to immunological dysfunction during sepsis. *Front Immunol.* 2019;10:1982.
  16. Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:221–42.
  17. Ruckerl D, Hessmann M, Yoshimoto T, Ehlers S, Hölscher C. Alternatively activated macrophages express the IL-27 receptor alpha chain WSX-1. *Immunobiology.* 2006;211:427–36.
  18. Hunter CA, Kastelein R. Interleukin-27: balancing protective and pathological immunity. *Immunity.* 2012;37:960–9.
  19. Meka RR, Venkatesha SH, Dudics S, Acharya B, Moudgil KD. IL-27-induced modulation of autoimmunity and its therapeutic potential. *Autoimmun Rev.* 2015;14:1131–41.
  20. Charlot-Rabiega P, Bardel E, Dietrich C, Kastelein R, Devergne O. Signaling events involved in interleukin 27 (IL-27)-induced proliferation of human naive CD4+ T cells and B cells. *J Biol Chem.* 2011;286:27350–62.
  21. Guzzo C, Che Mat NF, Gee K. Interleukin-27 induces a STAT1/3- and NF-kappaB-dependent proinflammatory cytokine profile in human monocytes. *J Biol Chem.* 2010;285:24404–11.
  22. Wang H, Meng R, Li Z, Yang B, Liu Y, Huang F, et al. IL-27 induces the differentiation of Tr1-like cells from human naive CD4+ T cells via the phosphorylation of STAT1 and STAT3. *Immunol Lett.* 2011;136:21–8.
  23. Artis D, Villarino A, Silverman M, He W, Thornton EM, Mu S, et al. The IL-27 receptor (WSX-1) is an inhibitor of innate and adaptive elements of type 2 immunity. *J Immunol.* 2004;173:5626–34.
  24. Diveu C, McGeachy MJ, Boniface K, Stumhofer JS, Sathe M, Joyce-Shaikh B, et al. IL-27 blocks ROR $\gamma$ c expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells. *J Immunol.* 2009;182:5748–56.
  25. El-behi M, Ciric B, Yu S, Zhang GX, Fitzgerald DC, Rostami A. Differential effect of IL-27 on developing versus committed Th17 cells. *J Immunol.* 2009;183:4957–67.
  26. Schneider R, Yaneva T, Beauseigle D, El-Khoury L, Arbour N. IL-27 increases the proliferation and effector functions of human naive CD8+ T lymphocytes and promotes their development into Tc1 cells. *Eur J Immunol.* 2011;41:47–59.
  27. Ziblat A, Domaica CI, Spallanzani RG, Iraolagoitia XL, Rossi LE, Avila DE, et al. IL-27 stimulates human NK-cell effector functions and primes NK cells for IL-18 responsiveness. *Eur J Immunol.* 2015;45:192–202.
  28. Villarino AV, Huang E, Hunter CA. Understanding the pro- and anti-inflammatory properties of IL-27. *J Immunol.* 2004;173:715–20.
  29. Fabbi M, Carbotti G, Ferrini S. Dual roles of IL-27 in cancer biology and immunotherapy. *Mediators Inflamm.* 2017;2017:3958069.
  30. Pot C, Apetoh L, Awasthi A, Kuchroo VK. Kuchroo. Induction of regulatory Tr1 cells and inhibition of TH17 cells by IL-27. *Semin Immunol.* 2011;23:438–45.
  31. Stumhofer JS, Hunter CA. Advances in understanding the anti-inflammatory properties of IL-27. *Immunol Lett.* 2008;117:123–30.
  32. Awasthi A, Carrier Y, Peron JP, Bettelli E, Kamanaka M, Flavell RA. A dominant function for interleukin 27 in generating interleukin 10-producing anti-inflammatory T cells. *Nat Immunol.* 2007;8:1380–9.
  33. Sénécal V, DeBlois G, Beauseigle D, Schneider R, Brandenburg J, Newcombe J, et al. Production of IL-27 in multiple sclerosis lesions by astrocytes and myeloid cells: modulation of local immune responses. *Glia.* 2016;64:553–69.
  34. Gaber W, Sayed S, Rady HM, Mohey AM. Interleukin-27 and its relation to disease parameters in SLE patients. *The Egyptian Rheumatologist.* 2012;34:99–105.
  35. Lai X, Wang H, Cao J, Li Y, Dai Y, Xiang Y, et al. Circulating IL-27 is elevated in rheumatoid arthritis patients. *Molecules.* 2016;21(pii):E1565.
  36. Schmidt C, Giese T, Ludwig B, Mueller-Molaian I, Marth T, Zeuzem S, et al. Expression of interleukin-12-related cytokine transcripts in inflammatory bowel disease: elevated interleukin-23p19 and interleukin-27p28 in Crohn's disease but not in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:16–23.
  37. Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res.* 2003;16:90–100.
  38. Hann SK, Shin HK, Park SH, Reynolds SR, Bystryk JC. Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by western immunoblotting. *Yonsei Med J.* 1996;37:365–70.
  39. Alikhan A, Felsten LM, Daly M, Petronic-Rosic V. Vitiligo: a comprehensive overview Part I. Introduction, epidemiology, quality of life, diagnosis, differential diagnosis, associations, histopathology, etiology, and work-up. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:473–91.
  40. Kalaiselvi R, Rajappa M, Chandrasekhar L, Thappa DM, Muni-samy P. Immunophenotype of circulatory T-helper cells in patients with non-segmental vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36:449–54.
  41. Gholijani N, Yazdani MR, Dastgheib L. Predominant role of innate pro-inflammatory cytokines in vitiligo disease. *Arch Dermatol Res.* 2020;312:123–31.
  42. Hennerici T, Pollmann R, Schmidt T, Seipelt M, Tackenberg B, Möbs C, et al. Increased frequency of t follicular helper cells and elevated interleukin-27 plasma levels in patients with pemphigus. *PLoS One.* 2016;11:e0148919.
  43. Shibata S, Tada Y, Kanda N, Nashiro K, Kamata M, Karakawa M, et al. Possible roles of IL-27 in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130:1034–9.
  44. Gaber W, Sayed S, Rady HM, Mohey AM. Interleukin-27 and its relation to disease parameters in SLE patients. 2012;34:99–105.
  45. Wang C, Tian Y, Lei B, Xiao X, Ye Z, Li F, et al. Decreased IL-27 expression in association with an increased Th17 response in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:4668–75.
  46. Wang C, Tian Y, Ye Z, Kijlstra A, Zhou Y, Yang P, et al. Decreased interleukin 27 expression is associated with active uveitis in Behçet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:R117.