



## © Inmunología celular: células Th-17

González-Hernández Luz A<sup>1</sup>, Andrade-Villanueva Jaime F<sup>1</sup>, Jave-Suárez Luis F<sup>2</sup>,  
Bravo-Cuellar Alejandro<sup>3</sup>

### Resumen

Las células Th-17 son un tipo de linfocitos T cooperadores encargados de eliminar ciertos patógenos, principalmente hongos y micobacterias que no lograron ser eliminados tras una respuesta celular Th-1 y Th-2. Una citocina importante para el desarrollo de las células Th-17, es el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$  *Transforming Growth Factor*  $\beta$ ), que comparte la vía de producción de las células T reguladoras (Treg), así en presencia de citocinas proinflamatorias se desarrollarán células Th-17, mientras que en ausencia de citocinas proinflamatorias se dará origen a células Treg. Las células Th-17 tienen un tropismo por el intestino delgado y el tejido linfoide asociado a éste. Son esenciales para mantener la integridad de la mucosa gastrointestinal; sin embargo, la presencia constante de IL-23 perpetúa la producción de células Th-17 provocando que éstas adquieran un fenotipo patológico y ocupen un lugar en la patogenia de ciertas enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, psoriasis, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. Un mayor conocimiento de las vías de señalización y vías de producción de células Th-17 puede generar blancos terapéuticos para el tratamiento de patologías en donde las células Th-17 y/o sus citocinas estén implicadas.

**Palabras clave:** células Th-17, factor de transcripción ROR- $\gamma$ t, inmunidad celular, linfocitos T.

## Cellular immunology: the T helper 17 cells (Th-17)

### Abstract

The Th-17 cells are a subset of T helper lymphocytes in charge of eliminating pathogens, mainly fungi and mycobacterium not eliminated after the Th-1 and Th-2 cellular response. An important cytokine for the growth of Th-17, is the Transforming Growth Factor beta (TGF- $\beta$ ) sharing the production pathway with the regulatory T cells (Treg). Therefore, by having proinflammatory cytokines, the Th-17 cells are produced; while, in their absence, Treg cells are created. The Th-17 has a tropism through the small intestine and the lymph tissue related to it. They are essential to maintain the integrity of the gastrointestinal mucosa; however, the constant presence of IL-23 would allow an continuous production of Th-17 causing them to acquire a pathologic phenotype and playing a role in the pathogenesis of autoimmune diseases, such as rheumatoid arthritis, psoriasis, multiple sclerosis, inflammatory bowel disease, among others. A better knowledge of the signaling pathways and the TH-17 cell production pathways may lead to therapeutic targets for the treatment of pathologies where the TH-17 cells and/or their cytokines are involved.

**Key words:** cellular immunity, Th-17, T helper 17 cells, Transcription factor ROR- $\gamma$ t, T lymphocytes

1. Médico adscrito a la Unidad de VIH, OPD Hospital Civil De Guadalajara, Fray Antonio Alcalde.

2. Dr. en C. Investigador Asociado de la División de Inmunología del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS, Doctor en Ciencias en la especialidad de Biología Molecular, Maestro en Ciencias en la especialidad de Genética y Biología Molecular.

3. Dr. en C. Jefe de la División de Inmunología del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS. Profesor-investigador CUA, Universidad de Guadalajara.

Contacto: Dr. Alejandro Bravo Cuellar, Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS. Correo electrónico: abravocster@gmail.com

González-Hernández LA; Andrade-Villanueva JF; Jave-Suárez LF; Bravo-Cuellar A. Inmunología celular: células Th-17. *Rev Med MD* 2011; 2(4) : 223 - 227

### Abreviaciones usadas

TGF- $\beta$	Factor de crecimiento transformante beta
Treg	Células T reguladoras
Th	Linfocitos T cooperadoras
TCR	Receptor de linfocitos T
MHC II	Complejo Mayor de Histocompatibilidad de clase II
APC	Células Presentadoras de Antígenos
SIV	Virus de Inmunodeficiencia Simiana
AIH	Hepatitis Autoinmune
IL-23R	Receptor de Interleucina 23
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
GALT	Tejido Linfoide Asociado a Mucosas
ROR- $\gamma$ t	Isoforma del receptor Orphan relacionado al ácido retinoico y expresado en células T

### Introducción

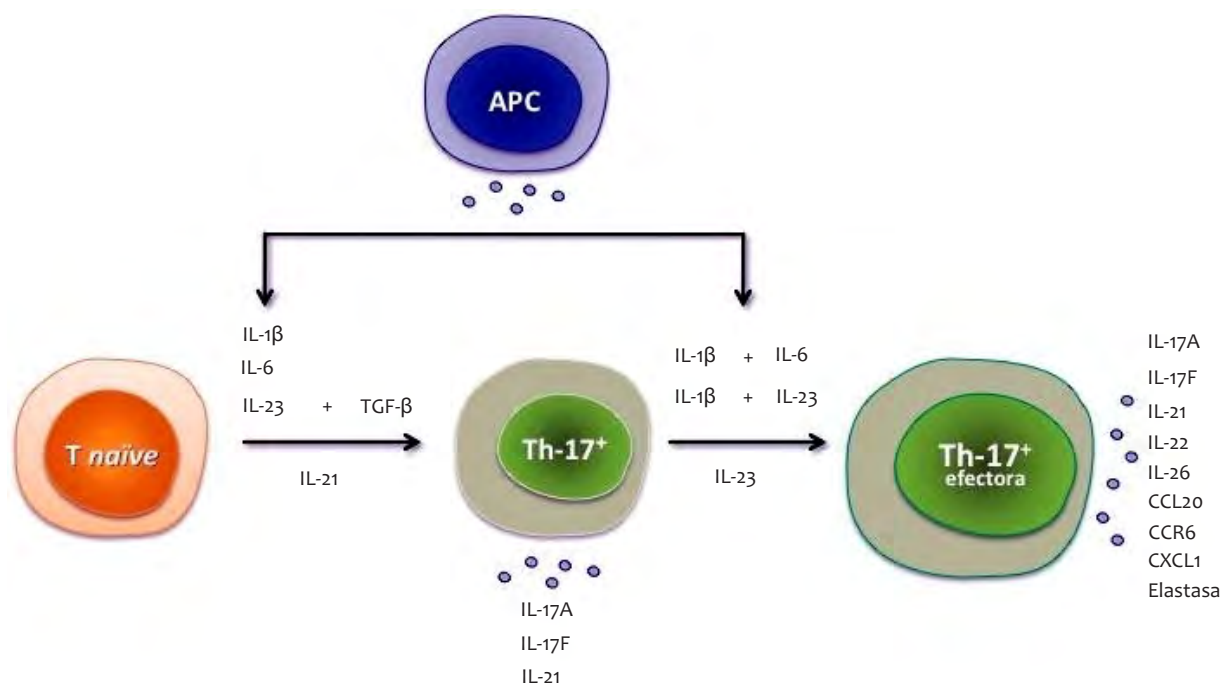
La presencia de un patógeno extraño en el organismo estimula la diferenciación de linfocitos T cooperador (Th) o células T CD4<sup>+</sup> *naïve* (o vírgenes) a células T CD4<sup>+</sup> efectoras, desencadenando una respuesta inmunológica celular adaptativa, ya sea hacia Th-1, Th-2 o Th-17.<sup>1</sup> Se requiere principalmente de 3 señales para que una célula T CD4<sup>+</sup> *naïve* se transforme en una célula T CD4<sup>+</sup> efectora activada. La primera señal está dada por la interacción y alargamiento del receptor del linfocito T (TCR por sus siglas en inglés *T cell receptor*) con el péptido microbiano, que es presentado por la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II), presente en las células presentadoras de

antígenos (APC, del inglés *antigen presenting cells*). La segunda señal se da tras la interacción entre moléculas coestimuladoras; por último, la tercera corresponde a la presencia de citocinas en el medio en donde se está llevando a cabo la respuesta inmunológica.<sup>2</sup>

### Desarrollo y función de las células Th-17

Recientemente se descubrió un linaje de células T CD4<sup>+</sup> efectoras diferente a los ya descritos hace más de 25 años por Mosmann y Coffman (linaje de células Th-1 y células Th-2). A este tercer linaje, con funciones efectoras diferentes a las generadas por células Th-1 y Th-2, se le conoce como células Th-17. Su principal función es erradicar patógenos que no fueron eliminados tras una respuesta Th-1 y/o Th-2. Sin embargo, las células Th-17 son potentes inductores de inflamación tisular y ocupan un lugar importante en la patogenia de ciertas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, tales como artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y esclerosis múltiple.<sup>1,3</sup>

Para que una célula T CD4<sup>+</sup> *naïve* se diferencie en una célula Th-17 comprometida, se requiere la participación de factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) + IL-1 y/o IL-6 y/o IL-23; dicho proceso se estabiliza con IL-21. Al mismo tiempo, la presencia de IL-1, IL-6 e IL-23 actúan sobre las células Th-17 comprometidas para generar células Th-17 de memoria efectoras, caracterizadas por producir IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26, factor estimulante de colonias de granulocitos y ciertos ligandos de quimiocinas (tales como: CXCL1, 2, 5, 6 y 8), además incrementan la elastasa y mieloperoxidasa en los neutrófilos (Figura 1).<sup>1,4,5</sup>



**Figura 1.** Diferenciación de células Th-17. La IL-21 perpetúa el desarrollo de células Th-17 y la presencia de la citocina IL-23 amplifica la expansión de células Th-17 de memoria efectoras. APC: célula presentadora de antígeno.

En ausencia de citocinas proinflamatorias, el TGF- $\beta$  promueve el desarrollo de células T reguladoras (Treg); mientras que en combinación con IL-6 u otras citocinas proinflamatorias, se estimula el desarrollo de células Th-17. El receptor de IL-23 (IL-23R) en las células T *naïve*, aparece por efecto del TGF- $\beta$ , lo cual promueve la maduración y compromiso hacia células Th-17. Concentraciones altas de TGF- $\beta$  provocan una inhibición del IL-23R, sugiriendo un efecto bifásico. Por otro lado TGF- $\beta$  suprime la diferenciación hacia Th-1 y Th-2.<sup>1,6</sup>

Las células Th-17 se desarrollan independientemente de las vías clásicas para el desarrollo de células Th-1 y Th-2. Las citocinas producidas por las células Th-1 (IFN- $\gamma$ ) y Th-2 (IL-4), son potentes factores inhibitorios para el desarrollo temprano de células Th-17. Los factores de transcripción para el desarrollo de células Th-17 son: una isoforma del receptor orphan relacionado al ácido retinoico expresado en células T (ROR- $\gamma$ t, del inglés *retinoic acid-related orphan receptor expressed in T cells*) y el factor ROR- $\alpha$ .<sup>4,6</sup>

La IL-21 (citocina producida por las células Th-17) e IL-6, señalizan a través del factor de transcripción STAT3, que regula negativamente al factor transcripcional necesario para la producción de células Treg; así como el factor FoxP3 (tanto a nivel transcripcional, como post-transcripcional), que favorece el desarrollo de células Th-17 e inhibe la producción de células Treg. Por lo tanto, el factor STAT3 provee una consolidación en la amplificación del programa transcripcional mediado por el factor ROR. Por otro lado, el ácido trans-retinoico, derivado de la vitamina A, inhibe el desarrollo de células Th-17 y favorece la producción de células Treg.<sup>1,6</sup>

El desarrollo de células Th-17 o células Treg depende del balance entre las concentraciones locales de TGF- $\beta$ , ácido retinoico, IL-6 e IL-21.<sup>1,6</sup>

Las bacterias comensales también favorecen la diferenciación de células Th-17 a través de mecanismos dependientes de la producción de ATP, tras la estimulación de diversos receptores como TLR en células dendríticas, receptores NOD y receptores de lectina tipo C, quizá como un mecanismo de autorregulación.<sup>7</sup>

Las citocinas producidas por las células Th-17 forman un puente de unión entre la respuesta inmune innata y la adaptativa. Sus principales funciones son: el reclutamiento de neutrófilos, defensa contra microorganismos extracelulares como hongos y micobacterias (sobre todo en superficies de las mucosas), regeneración de las mucosas epiteliales (mediante la expresión de claudinas), producción de defensinas y mucina. Todos los anteriores son componentes vitales para mantener la integridad de la mucosa gastrointestinal.<sup>4,8-10</sup> La presencia constante de IL-23 provoca que estas células adquieran un fenotipo patológico y puedan desencadenar ciertas enfermedades.<sup>7</sup>

### Tipificación y localización de las células Th-17

Las células Th-17 pueden ser reconocidas por expresar principalmente: IL-17A, IL-23R, el receptor de quimiocina CCR6 y el factor de transcripción ROR- $\gamma$ t. Además, las

células Th-17 que pertenecen al tejido gastrointestinal (*gut-homing*), surgen casi exclusivamente a partir de una subpoblación de células T CD4<sup>+</sup> CD161<sup>+</sup>, en presencia de IL-1 $\beta$  e IL-23.<sup>11</sup>

Las células Th-17 se distribuyen principalmente en mucosas, ganglios mesentéricos, placas de Peyer e hígado. Tienen tropismo por el intestino delgado y tejido linfático asociado. Migran fácilmente hacia la lámina propia intestinal, placas de Peyer, cavidad peritoneal, bazo e hígado, su migración hacia ganglios linfáticos periféricos y médula ósea es difícil. Este movimiento celular está regulado por el tráfico de receptores de quimiocinas o moléculas de adhesión. La expresión del CCR6 en las células Th-17 les permite migrar hacia los sitios en donde se encuentra el ligando para este receptor. Se ha reportado que no es necesario que una célula Th-17 exprese el receptor CCR6 para que logre llegar a la lámina propia, no obstante, es esencial para regular el balance entre las células T efectoras y su correcta distribución en un intestino inflamado, evitando así, una excesiva inflamación intestinal.<sup>12</sup>

### Plasticidad de las células Th-17

Los precursores comprometidos al linaje Th-17 en su etapa tardía de desarrollo, presentan una gran plasticidad, ya que en presencia de grandes concentraciones de IL-12, pueden desviar su progenie hacia células tipo Th-1, a través de la activación del factor de transcripción STAT4. Además, en presencia de altas concentraciones de IL-4, las células Th-17 pueden convertirse en células tipo Th-2. Algunas investigaciones demuestran que una célula Th-17 no puede desviar su progenie hacia una célula Treg.<sup>6</sup>

### Efectos de niveles elevados de células Th-17

#### Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune (HAI) es una enfermedad inflamatoria que incluye: hepatitis, hipergamaglobulinemia, autoanticuerpos séricos y generalmente tiene una respuesta satisfactoria al tratamiento con inmunosupresores. Estudios histopatológicos demuestran una infiltración hepática de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, lo que sugiere una respuesta inmunológica celular agresiva contra el hepatocito. El tejido hepático es una fuente importante de IL-6 y TGF- $\beta$ , por lo que la diferenciación hacia células Th-17 se ve favorecida en el hígado; estudios recientes en pacientes con HAI han demostrado niveles elevados del factor de transcripción ROR- $\gamma$ t, de IL-17A, IL-6, IL-23, IL-21, IL-1 y de células Th-17 en sangre periférica y tejido hepático. La IL-17A a través de la vía MAPK cinasas, estimula la producción de IL-6 a través del hepatocito favoreciendo el desarrollo hacia células Th-17, disminuyendo la producción de células Treg con la consiguiente incapacidad para frenar un estado de inflamación crónica. Por lo tanto, las células Th-17 juegan un papel importante en la patogenia de la HAI.<sup>13</sup>

#### Psoriasis

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel de etiología desconocida, caracterizada por una hiperproliferación epidérmica e infiltración cutánea de



linfocitos. Anteriormente se pensaba que la enfermedad se originaba por una respuesta celular tipo Th-1, actualmente se sabe que esta enfermedad depende de una respuesta celular tipo Th-17, lo que ha reclasificado a la psoriasis dentro de las enfermedades secundarias a una excesiva función de las células Th-17. En estos pacientes existe una sobreproducción de IL-23 por las células dendríticas y queratinocitos, ocasionando una producción de células Th-17 con la consecuente secreción de citocinas IL-17A e IL-22, que provocan, una hiperproliferación del queratinocito, desarrollando acantosis y paraqueratosis. La IL-17 juega un papel fundamental en la patología, ya que crea un ambiente proinflamatorio y quimiotáctico aumentando la producción de IL-6, IL-8 y favoreciendo la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 sobre los queratinocitos, promoviendo una infiltración de linfocitos T, expresión de quimiocinas y reclutamiento de neutrófilos hacia la epidermis. Dentro del tratamiento para la psoriasis se han utilizado anticuerpos monoclonales contra la proteína IL-12/23p40 del receptor de la IL-23, obteniendo una buena respuesta clínica, lo cual demuestra que la IL-23 es una citocina importante en esta patología.<sup>14,15</sup>

### Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por una inflamación intestinal crónica y desgaste físico. Hasta hace poco se creía que la enfermedad de Crohn dependía de la respuesta Th-1 y que la colitis ulcerativa era dependiente de la vía Th-2. Sin embargo, en años recientes se ha demostrado que las células Th-17 juegan un papel importante en la modulación de la EII. En los pacientes con colitis ulcerativa se han encontrado niveles elevados de células Th-17, principalmente en la lámina propia; mientras que en los pacientes con enfermedad de Crohn, se ha encontrado un exceso de células Th-17 distribuidas en la submucosa y en la muscularis propia. Algunos genes involucrados en la diferenciación de células Th-17 (*L12B*, *JAK2*, *STAT3*, *CCR6* y *TNFSF15*) están asociados a una mayor susceptibilidad para desarrollar enfermedad de Crohn y a una susceptibilidad parcial para el desarrollo de Colitis ulcerativa.<sup>16</sup>

Se han logrado periodos prolongados de remisión en pacientes con EII tras utilizar anticuerpos monoclonales contra la proteína IL-12/23p40 del receptor de la IL-23 y anticuerpos monoclonales contra la IL-6; sin embargo, el uso de estos compuestos biológicos que interfieren con el desarrollo de células Th-17, debe evaluarse de manera más detallada y cuidadosa, ya que se desconoce si su uso puede predisponer a un mayor riesgo de infecciones y/o cáncer, dado que las citocinas producidas por las células Th-17 median los mecanismos de defensa contra bacterias y hongos, así como cierta actividad contra el cáncer.<sup>7</sup>

### Efectos de niveles bajos de células Th-17

La infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) se caracteriza por una depleción profunda de linfocitos T CD4<sup>+</sup> a nivel de sangre periférica, ganglios linfáticos y en tejido inmune asociado a mucosas (GALT). Los pacientes infectados con VIH presentan un daño estructural y funcional

del tejido gastrointestinal, provocando una traslocación microbiana y activación inmune constante, con el desarrollo subsecuente de inmunosupresión severa y aparición de infecciones oportunistas.<sup>17</sup>

Diferentes estudios han demostrado que los pacientes con infección por VIH tienen una depleción de células Th-17 hasta 10 veces mayor que los controles sanos, tanto a nivel de GALT como en sangre periférica. En estos pacientes, los niveles más bajos de células T CD4<sup>+</sup> CD161<sup>+</sup> provocan una limitada reconstitución de células Th-17 a nivel gastrointestinal, a pesar de recibir un tratamiento antirretroviral efectivo.<sup>11</sup>

Algunos simios infectados por el Virus de Inmunodeficiencia Simiana (SIV), desarrollan inmunosupresión y presentan infecciones oportunistas (tal como sucede en los humanos tras la infección por VIH), mientras que otros simios, llamados hospederos naturales, no desarrollan la enfermedad a pesar de estar infectados por el SIV. Estudios recientes han demostrado que los simios hospederos naturales mantienen niveles adecuados de células Th-17 a nivel de GALT y sangre periférica con una menor traslocación microbiana y activación inmunológica, lo que sugiere que la pérdida de células Th-17 es importante para la progresión hacia la enfermedad.<sup>17,18</sup>

Se requieren abordajes terapéuticos novedosos para restaurar los niveles de células Th-17 (sobre todo a nivel de GALT), para disminuir la traslocación microbiana y la activación inmunológica de estos pacientes, ya que a pesar del tratamiento antirretroviral actual, los pacientes con infección por VIH tienen 1.5 a 2 veces más riesgo de presentar eventos cardiovasculares (secundarios en gran parte por el estado de activación inmunológica crónica) y su expectativa de vida continua siendo 10 años menor que la población en general.<sup>18</sup>

### Conclusiones

La citocina proinflamatoria IL-17 fue descrita entre 1996 y 1999, posteriormente se descubrió que su producción provenía de una nueva subpoblación de células T, llamadas actualmente células Th-17, las cuales son diferentes a las ya conocidas Th-1 y Th-2. Las células Th-17 participan en el desarrollo y mantenimiento de ciertas enfermedades autoinmunes, tales como psoriasis, hepatitis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal e incluso afectan la respuesta inmune en presencia de infección por VIH. Se requiere de un balance entre la función, distribución y el número de células Th-17 en el organismo, ya que una actividad excesiva o una función disminuida pueden desencadenar el desarrollo de diversas patologías. Un mayor conocimiento de las vías de señalización y vías de producción de las células Th-17, pueden generar blancos terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades en donde las células Th-17 y/o sus citocinas estén implicadas.

### Referencias bibliográficas

1. Korn T, Bettelli E, Oukka M, & Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:485-517.
2. Delves P J. & Roitt I. The immune system: second of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343:108-117.
3. Miossec P. IL-17 and Th17 cells in human inflammatory diseases. *Microbes and infection Institut Pasteur* 2009; 11:625-630.

4. Aujla SJ, Dubin PJ and Kolls JK. Th17 cells and mucosal host defense. *Semin Immunol* 2007; 19:377-382.
5. Zhan-Ju *et al.* Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:5784-5788.
6. Lee, Yun Kyung *et al.* Developmental plasticity of Th17 and Treg cells. *Curr Opin Immunol* 2009; 21:274-80.
7. Monteleone, I, Francesco Pallone, and G Monteleone. Interleukin-23 and Th17 Cells in the Control of Gut Inflammation. *Mediators of Inflammation* 2009; 297645.
8. Dandekar, S. *et al.* Th17 cells, HIV and the gut mucosal barrier. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5:173-178.
9. Klatt, NR *et al.* Th17 cell dynamics in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5:135-140.
10. Guglani, L., Khader, S. Th17 cytokines in mucosal immunity and inflammation. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5:120-127.
11. Prendergast A, Prado J. HIV-1 infection is characterized by profound depletion of CD161+ Th17 cells and gradual decline in regulatory T cells. *AIDS* 2010; 24:491-502.
12. Wang C, Kang SG, Lee J, Sun Z, Kim CH. The roles of CCR6 in migration of Th17 cells and regulation of effector T-cell balance in the gut. *Nature* 2009; 2:173-185.
13. Zhao L, Tang Y, You Z, Wang Q, Liang S, Han X, *et al.* Interleukin-17 Contributes to the Pathogenesis of Autoimmune Hepatitis through Inducing Hepatic Interleukin-6 Expression. *PLoS ONE* 2011; 6:e18909.
14. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz S, Blauvelt A. Pathophysiology of Psoriasis: Recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:461-467.
15. Blauvelt A. T-Helper 17 cells in Psoriatic Plaques and additional genetic links between IL-23 and Psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128:1064-1067.
16. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut* 2009; 58:1152-116.
17. Brechley JM, Paiardini M, *et al.* Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infection. *Blood* 2008; 112:2826-2835.
18. Hunt PW. Th17, gut, and HIV: therapeutic implications. *Curr Opin HIV AIDS* 2010; 5:189-93.