

LINFOCITOS TH17

IMPORTANCIA Y FUNCIÓN EN PATOLOGÍAS

Alonso Rial, J. C.
julialonso@alumnos.uvigo.es

Alumna 4º Grao Biología
Facultad de Biología
Universidad de Vigo.

Resumen

Este es un trabajo bibliográfico sobre los recientemente descubiertos linfocitos T helper de tipo 17. A lo largo de las páginas siguientes se intenta ilustrar y resumir los trabajos de investigación que trabajan sobre las características de los Th17, sus vías de diferenciación, sus vías de acción y se concluye con lo que, a efectos prácticos, es más importante: su relevancia en enfermedades como psoriasis, artritis, alergias o incluso cáncer.

Introducción

La diferenciación de células T CD4⁺ vírgenes en células T cooperadoras efectoras se inicia mediante el acoplamiento de su receptor de células T (TCR) (señal 1) y moléculas coestimuladoras (señal 2) en presencia de citoquinas específicas producidas por el sistema inmune innato (Figura 1) al encontrarse patógenos particulares: el IFN- γ y la IL-12 inician la diferenciación de las células Th1 que se caracterizan por una alta producción de IFN- γ y son indispensables para eliminar los patógenos intracelulares. Por el contrario, la IL-4 desencadena la diferenciación de las células Th2. Las células Th2 son clave en la organización de la defensa del huésped frente a los patógenos extracelulares y en ayudar a las células B a producir anticuerpos (Korn et al., 2009).

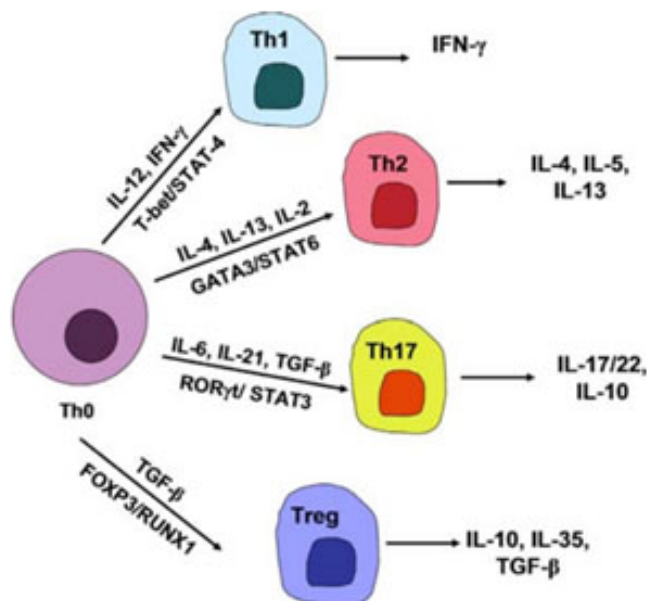


Figura 1. Vías alternativas de diferenciación de las células T vírgenes (Flores-García, 2012)

La fuente inicial de los factores de diferenciación son células del sistema inmune innato que responden a antígenos microbianos, antígenos parasitarios o alérgenos. Con posterioridad las citoquinas efectoras producidas por los linfocitos T colaboradores pueden generar una amplificación de la diferenciación de éstas, aumentando la intensidad de la respuesta, o incluso ayudar a mantener la respuesta en el tiempo.

Los linfocitos Th se caracterizan por las citoquinas que producen, y clásicamente se consideran los Th-1 / Th-2. Recientemente se ha descubierto un tercer subconjunto de células Th efectoras que producen IL-17 (las llamadas Th17), IL-22 e IL-21, con funciones distintas de las células Th1 y Th2. Estos linfocitos tienen potentes funciones proinflamatorias y están asociados a enfermedades autoinmunes e infecciosas (Liang *et al.*, 2006).

Las células Th17 se establecieron así como un subconjunto independiente de células T colaboradoras mediante la identificación de factores de diferenciación y factores de transcripción que son únicos para las células Th17. En 2006, tres estudios independientes encontraron que una combinación de la citoquina inmunorreguladora TGF- β y la citoquina proinflamatoria y pleiotrópica IL-6 es necesaria para inducir IL-17 en las células T (Figura 1), con la vía alternativa de la combinación de TGF- β e IL-21. Identificamos por tanto las citoquinas TGF- β e IL-6 como factores de diferenciación para células Th17 (Korn *et al.*, 2009).

Diferenciación y propiedades de los linfocitos Th17

La diferenciación de células Th es iniciada por las señales combinadas de los TCR y los receptores de citoquinas. Estas señales inducen y activan factores de transcripción específicos responsables de la expresión de genes específicos del linaje tales como citoquinas. La producción sostenida de citoquinas efectoras y la posterior diferenciación de subconjuntos de células Th requiere el acoplamiento de citoquinas específicas con sus receptores (Korn *et al.*, 2009).

Dado que las células Th17 secretan no sólo IL-17 sino también IL-17F, IL-21 e IL-22, estas citoquinas cooperan para inducir la inflamación del tejido, y las funciones efectoras accionadas por Th17 pueden ser diferentes en los distintos tejidos (Korn *et al.*, 2009). No obstante, las células Th17 no son las únicas sintetizadoras de estas interleuquinas (si bien son las más productivas).

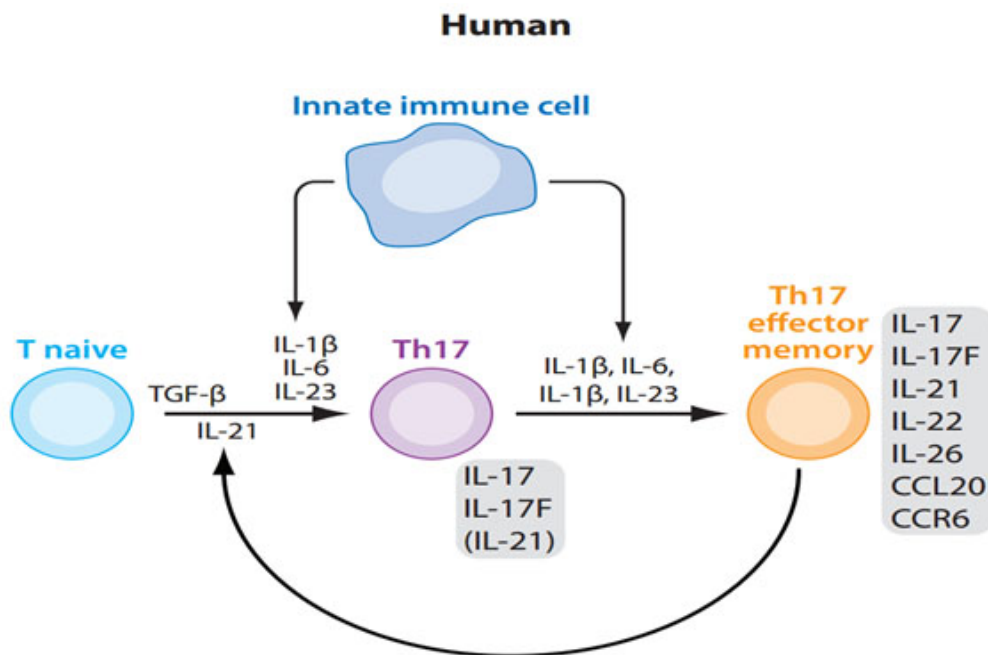


Figura 2. Factores necesarios para la diferenciación de las células TH17 en humano (Korn *et al.*, 2009)

Es curioso porque dos citoquinas con funciones contrarias trabajan juntas en la diferenciación de los linfocitos Th17. El TGF- β induce la diferenciación a linfocitos T reguladores a través del factor de transcripción Foxp3 (Figura 1). Esta diferenciación es regulable a través de la acción de las IL-6 o IL-21 en células Th17, que son capaces suprimir la expresión de Foxp3 inducida por TGF- β e induce la producción de IL-17 en colaboración al TGF- β (Figura 2) (Korn *et al.*, 2009). La TGF- β inhibe la expresión de uno de los factores necesarios para la diferenciación de las células Th17, el RORc (homólogo al ROR γ t), sin embargo, este factor es liberado de su inhibición cuando están presentes las citoquinas IL-6 o IL-21 (que está implicada en la amplificación de la diferenciación para el linaje Th17). Por otra parte, se propone que, en ausencia de inflamación, cuando los niveles de IL-6 no son elevados, IL-21 podría desempeñar un papel en el mantenimiento de la reserva de células precursoras Th17. A su vez, la IL-23 estabiliza el compromiso de las células del linaje Th17 a madurar como tales.

Una secreción autocrina de IL-6 e IL-21 inducen IL-23R de una manera dependiente de señales combinadas de ROR γ t y STAT3. Está claro IL-23R no se expresa en células T vírgenes, sin embargo, esta citocina parece ser esencial para la diferenciación completa y sostenida de células Th17 (Tagle *et al.*, 2014).

Relación con linfocitos T reguladores

Diversos estudios apuntan a que la producción característica de IL-17 por parte de las células Th17 está mediada por los factores de transcripción STAT3 y ROR γ t (Tagle *et al.*, 2014). Tanto ROR γ t como ROR α se asocian físicamente con Foxp3 para antagonizar unos con los efectos del otro. Esta asociación es probablemente la base molecular de la relación recíproca entre Tregs y células Th17 (Flores y Talamás, 2012).

La relación entre Th17 y Tregs también se refleja en la IL-2, que es un factor de crecimiento para Tregs. Esta interleuquina inhibe la diferenciación de los linfocitos Th17 y promueve la generación de los linfocitos Tregs (Korn *et al.*, 2009).

Funciones efectoras de los linfocitos Th17

Después de formarse las células Th17 la disponibilidad de IL-23 aparentemente se convierte en el factor limitante que determina si la respuesta Th17 se sostiene durante una respuesta inmune e inflamatoria. La IL-23 es producida en principalmente por células del sistema inmune innato (incluyendo DCs y macrófagos en el intestino). Esta interleuquina es un importante vínculo entre las células del sistema inmune innato y la respuesta adaptativa de las células Th17, pudiendo determinar si la respuesta de células T estará dominada por células Th17.

Tras la exposición a agentes patógenos que activan Toll like receptros específicos o de dectina las células dendríticas secretan distintas citoquinas (IL-12, IL-23 o IL-27). En el momento en el que una de las señales eclipsa a las demás se determina el tipo de respuesta inmunitaria que tendrá lugar (es decir: si las células T vírgenes se van a diferenciar a Th17 o no). Por poner un ejemplo:

- La IL-12 promueve células Th1 (cuya producción de IFN- γ inhibe también la generación de células Th17).
- Sin embargo, la IL-23 que segregan las células del sistema inmune innato (y los propios Th), que ya hemos visto que apoya la diferenciación sostenida de Th17.

Las señales de TLR pueden ser modificadas por señales de un receptor transmembrana de siete unidades acoplado a proteína G de dominio transmembrana. La PE2, al activar los receptores prostanoideos E, EPR2 y EPR4 en células dendríticas, puede decantar el equilibrio entre IL-12 y IL-23 hacia IL-23., de tal modo que éstas dominen y los linfocitos T vírgenes se diferencien en Th17 (Korn *et al.*, 2009).

Lo más característico de los linfocitos Th17 (a pesar de que sea evidente) es la síntesis de las interleuquinas IL-17 (los grupos de la A a la F, salvando la E, que es producida por las células Th2). Irónicamente estas citoquinas son sintetizadas por una gran variedad de células (tanto del sistema inmune innato como del adaptativo), incluyendo células T $\gamma\delta$, células NKT, células NK, neutrófilos y eosinófilos. Esta diversidad sugiere que la IL-17 ejerce un papel de nexo entre el sistema innato y el adaptativo, comprometiendo a los Th17 como efectores de una respuesta específica.

Las condiciones para la inducción de IL-17A e IL-17F en células T CD4⁺ son similares. Tanto IL-17A como IL-17F tienen propiedades proinflamatorias y actúan sobre un amplio rango de tipos celulares para inducir la expresión de citoquinas (TNF, IL-1 β , IL-6, GM-CSF, G-CSF), quimioquinas (CXCL1, CXCL8, CXCL10), y metaloproteinasas. Además, las células Th17 humanas producen CCL20 (un ligando para CCR6 que tiene actividad antimicrobiana, así como quimio-atractiva). IL-17A e IL-17F son también citoquinas clave para el reclutamiento, activación y migración de neutrófilos (Korn *et al.*, 2009).

Los receptores de IL-17 constituyen una familia distinta de receptores de citoquinas. La familia IL-17R incluye IL-17RA, IL-17RB, IL-17RC, IL-17RD e IL-17RE (los cuales son proteínas transmembrana de tipo I). Mientras IL-17RA e IL-17RC son los receptores de IL-17A y IL-17F. Los receptores de la IL-17E (también llamada IL-25, sintetizada por las Th2) permiten la comunicación con los Th2, y así regular más finamente la respuesta específica. Se ha observado que los receptores funcionan como homodímeros, como heterodímeros o incluso como oligómeros, según el caso concreto (en el caso de la IL-17F promueve una respuesta mucho mayor como heterodímero, mientras que la IL-17A tiene más repercusión si es señalizada mediante un homodímero) (Flores y Talamás, 2012).

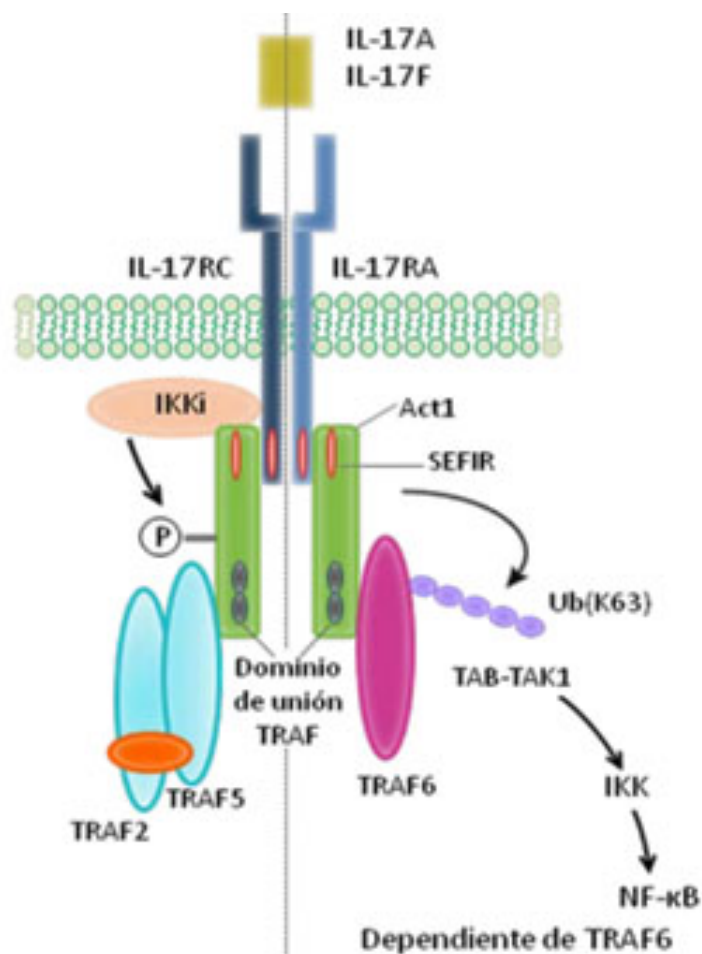


Figura 3. Diagrama ilustrativo de la señalización en membrana de la IL-17 (Flores e Talamás, 2012)

IL-17RA fue el primer receptor descrito y es el receptor cognado para IL-17. IL-17RA se une tanto a IL-17A como a IL-17F, aunque se une a IL-17A con mayor afinidad. IL-17RA se expresa de forma ubicua en tejido hematopoyético, pero también (en menor medida) en osteoblastos, fibroblastos, células endoteliales y células epiteliales (Flores y Talamás, 2012).

Las funciones biológicas de la IL-17 ha sido ampliamente estudiada, y, aunque aún falta mucho para su total caracterización, ya se conocen sus principales dianas: células mesenquimales y mieloides. La transducción de la señal acaba con la transcripción de genes que codifican para citoquinas proinflamatorias, hematopoyéticas, quimioquinas y péptidos antimicrobianos. Extendiendo la función se sabe que tiene efectos sobre la quimiotaxis en el sistema inmune (ya sea innato o adaptativo), y sobre la expansión de los neutrófilos (Flores y Talamás, 2012).

Se ha visto que los Th17 también pueden generar un desarrollo de centros germinales en los nódulos linfoides, promoviendo la supervivencia de los linfocitos B de memoria y por ende la respuesta humoral en futuras infecciones (Flores & Talamás, 2012; Korn *et al.*, 2009).

La mayoría de los estudios sobre los efectos de estos linfocitos en patologías son en base a enfermedades infecciosas, donde se ve que la señalización IL-17R es protectora frente a los patógenos iniciando la granulopoyesis y orientando el tráfico de neutrófilos. En el siguiente apartado vamos a poder ver las distintas funciones efectoras conocidas de estas células y su importancia en distintos tipos de enfermedades.

Relación con patologías

Al estudiarse los linfocitos Th17 se vio que estaban relacionados con reacciones inflamatorias infecciosas cuando, en un experimento en el que se exponían células T CD4+ a un lisado de *Borrelia burgdorferi* éstas fueron capaces de secretar masivas cantidades de IL-17. Más allá de los efectos proinflamatorios y autoinmunes de las células Th17, el linaje Th17 constituye una rama del sistema inmune adaptativo que tiene un papel en la defensa contra patógenos que requieren una respuesta inflamatoria masiva y no se tratan adecuadamente por inmunidad Th1 o Th2 (Korn *et al.*, 2009).

Las funciones efectoras de las células Th17 no han sido debidamente caracterizadas, es preciso considerar que han sido un descubrimiento relativamente reciente, así que aún hay mucho por hacer en este campo. Sin embargo, sí se saben muchos efectos.

Las citoquinas segregadas por los linfocitos Th17 les sirven para comunicarse con una amplia variedad de células (ya sea dentro del sistema inmune, o fuera). Mientras que la IL-21 (que se produce en grandes cantidades por células Th17) actúa sobre otras células inmunitarias tales como células B para amplificar las respuestas Th17, otras citoquinas producidas por células Th17 (incluyendo IL-17, IL-17F y IL-22) actúan sobre muchos tipos de células e inducen la producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias para atraer neutrófilos al sitio de inflamación y péptidos antimicrobianos para reforzar directamente la defensa del huésped (Korn *et al.*, 2009).

Los Th17 recibieron el nombre de su citocina prioritaria: la IL-17A. No obstante, esta no es la única citocina de su producción, ya que como hemos visto a lo largo de este trabajo también sintetizan IL-17F, IL-21, IL-22, GM-CSF y potencialmente TNF e IL-6 (Liang *et al.*, 2006).

Durante el estudio y caracterización y efectos de los linfocitos Th17 y citoquinas asociadas se han podido relacionar con enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, reacciones de trasplante, alergia y tumor.

A continuación, podemos ver varios casos estudiados de enfermedades humanas en las que estas células tienen una u otra participación:

1. Psoriasis humana

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta a los queratinocitos, produciendo su exceso aberrante (y consecuentemente lesiones cutáneas). El rápido ciclo de los queratinocitos hace que

la piel pierda su estructura, y produce hiperplasia. El problema más grande del estudio patogénico de la psoriasis es que no existe un buen modelo animal para realizar los ensayos pertinentes antes de llevar el tema a la investigación clínica (Valdivia, 2006).

Factores psicológicos como el estrés, o factores psicosociales pueden desencadenar la secreción de la sustancia P que actúa sobre las células Mast, neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Todos ellos influyen en procesos inflamatorios que se mantienen por los mecanismos de retroalimentación (Valdivia, 2006) como el que hemos visto anteriormente de IL-23. Otros factores amplificantes de la psoriasis son las infecciones que desencadenen procesos inflamatorios, como son las causadas por *Staphylococcus aureus* o por cándidas.

Existe todo un despliegue por parte del sistema inmune innato que activa por quimiotaxis los linfocitos, que completan su diferenciación gracias a las células presentadoras de antígeno. En este punto es donde se cree que los linfocitos Th la inflamación de la piel tanto en fases tempranas como en fases activas de la enfermedad (Valdivia, 2006).

La participación de las células Th17 (a parte del eje Th1/Th2) se hace notar al ver que las células T extraídas de lesiones cutáneas psoriásicas mostraron predominantemente un fenotipo Th17 (Korn *et al.*, 2009).

Estudios recientes sobre la expresión génica de la IL-17 y la actividad conjunta de otras citoquinas (tales que IFN- γ , IL-22, IL-23, IL-12, TNF...) han mostrado respuesta positiva a tratamientos con ciclosporina, y se ha visto una alta relación con la queratina 16. Pese a no estar demostrado ni definido en detalle el papel que desarrollan los linfocitos Th17, merece la pena desarrollar esta línea en busca de una terapia efectiva contra la psoriasis (Lowe *et al.*, 2008).

2. Artritis reumatoide

Existen evidencias de que la expresión de TNF, IL-1 e IL-17 son previas a la destrucción de la articulación en enfermos de artritis reumatoide (en cambio en IFN- γ era protector). Además de estas evidencias, no descritas a nivel molecular (como no está descrita la enfermedad tan en detalle), las funciones efectoras directas de las células Th17 inducen osteoclastogénesis, promoviendo la reabsorción y consecutiva reabsorción de cartílago y hueso (independientemente de TNF e IL-1).

Agravando la situación, y cómo ya hemos visto en varias ocasiones, los Th17 tienen varios ciclos de autoamplificación mediante las citoquinas que segregan, y en este caso al localizarse mucho en el tejido articular la alta síntesis de estos factores de diferenciación hacen que la población local de Th17 aumente con graves consecuencias (Korn *et al.*, 2009).

3. Esclerosis múltiple

Las citoquinas IL-17 e IL-6 están codificadas en unos de los genes con mayor actividad en casos de esclerosis múltiple. Esta alta producción se ha relacionado directamente con la enfermedad al documentar niveles elevados de IL-17 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esta enfermedad. Un estudio *in vitro* sugirió que las células Th17 humanas podrían estar bien equipadas para romper la barrera hematoencefálica e infiltrarse en el parénquima del SNC, entrando así en el tejido causal de la enfermedad (Korn *et al.*, 2009).

Las células dendríticas diferenciadas de monocitos procedentes de la sangre periférica en pacientes se notificó una elevada expresión de IL-23 (recordemos que la IL-23 tiene efecto sustentador sobre la población de Th17, aumentando su actividad).

De este modo se observa una relación, sin duda importante, ente los Th17 y la patogénesis de la esclerosis múltiple.

4. Infecciones

Patógenos tan diversos como *Propionibacterium acnes*; *Citrobacter rodentium*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Bacteroides spp.*; *Borrelia spp.*; *Porphyromonas gingivalis*;

Mycobacterium tuberculosis; *Toxoplasma gondii*; hongos como *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans* son distintos agentes infecciosos que pueden desencadenar una fuerte respuesta Th17 (Korn *et al.*, 2009).

Estudios de supresión de receptores de membrana han indicado que La IL-17A es clave contra las infecciones causadas por *Klebsiella*, *Candida* o *Porphyromonas gingivalis*. En infecciones por el parásito *Toxoplasma gondii* no se observa esta clara deficiencia en la defensa adaptativa, sin embargo, si se observa que la ausencia de un reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la infección (recordemos que la IL-17 induce una respuesta tisular amplia que conduce al tráfico de neutrófilos al sitio de la inflamación) produce un notable aumento de la mortalidad (Korn *et al.*, 2009).

Los linfocitos Th17 de memoria presentan una reactividad particularmente alta frente a antígenos fúngicos, por lo que se supone que las células Th17 pueden ser inducidas, prioritariamente, a causa de infecciones fúngicas, desempeñando un papel importante en contra de dicho patógeno.

5. Alergia

Se ha descubierto que los Th17 tienen un papel importante en el desarrollo de las alergias, a pesar de la idea tradicional atribuida al eje Th1/Th2. Se ha reportado que la IL-17 se encuentra a niveles elevados en el pulmón y en el suero de pacientes que padecen de asma alérgica, y se ha apreciado una correlación entre la severidad de la enfermedad y los niveles de IL-17 (Flores y Talamás, 2012).

6. Enfermedades autoinmunes

La encefalitis autoinmune experimental (EAE) y la artritis inducida por colágena (CIA) son dos ejemplos de enfermedades autoinmunes provocadas de algún modo por los Th17 (Flores y Talamás, 2012). Las rutas o efectos concretos en estos casos están todavía por dilucidar, pero sí se ha aceptado que existe una relación directa entre estos linfocitos, y las enfermedades.

7. Cáncer

La asociación entre la inflamación y las enfermedades crónicas ha sido reconocida desde hace tiempo. Si bien ya se sabía que la inflamación crónica puede facilitar el desarrollo de un cáncer o el crecimiento de los tumores, recientemente se ha descubierto que la IL-17 favorece la promoción de la carcinogénesis y el crecimiento tumoral.

La IL-17 puede potenciar la expresión de metaloproteasas, acción que se traduce en la destrucción de la matriz extracelular, y efectos sucesivos que acaban activando la angiogénesis en células tumorales. Con diversos estudios se ha llegado al conocimiento de que la IL-17 promueve el desarrollo de cáncer debido a sus efectos antiapoptóticos y angiogénicos (Flores y Talamás, 2012).

Bibliografía

- Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. NCBI, Annu. Rev of Immunology, 27, 485-517.
- Flores-García, Y., & Talamás-Rohana, P. (2012). Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor. REB, 31(1), 3-9.
- Liang, S. C., Tan, X. Y., Luxenberg, D. P., Karim, R., Dunussi-Joannopoulos, K., Collins, M., & Fouser, L. A. (2006). Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. Journal of Experimental Medicine, 203(10), 2271-2279.
- TAGLE, M. T., MELYS, A., CASTILLO, A., NORAMBUENA, X., & QUEZADA, A. (2014). Síndrome Hiper IgE: a propósito de tres casos clínicos. Revista chilena de pediatría, 85(3), 328-336.
- Valdivia-Blondet, L. (2008). Patogenia de la psoriasis. Arch Dermatol Perú, 18(4), 340-5.
- Lowes, M. A., Kikuchi, T., Fuentes-Duculan, J., Cardinale, I., Zaba, L. C., Haider, A. S., Bowman, P. B. & Krueger, J. G. (2008). Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. J. Invest Dermatology, 128(5), 1207-1211.