

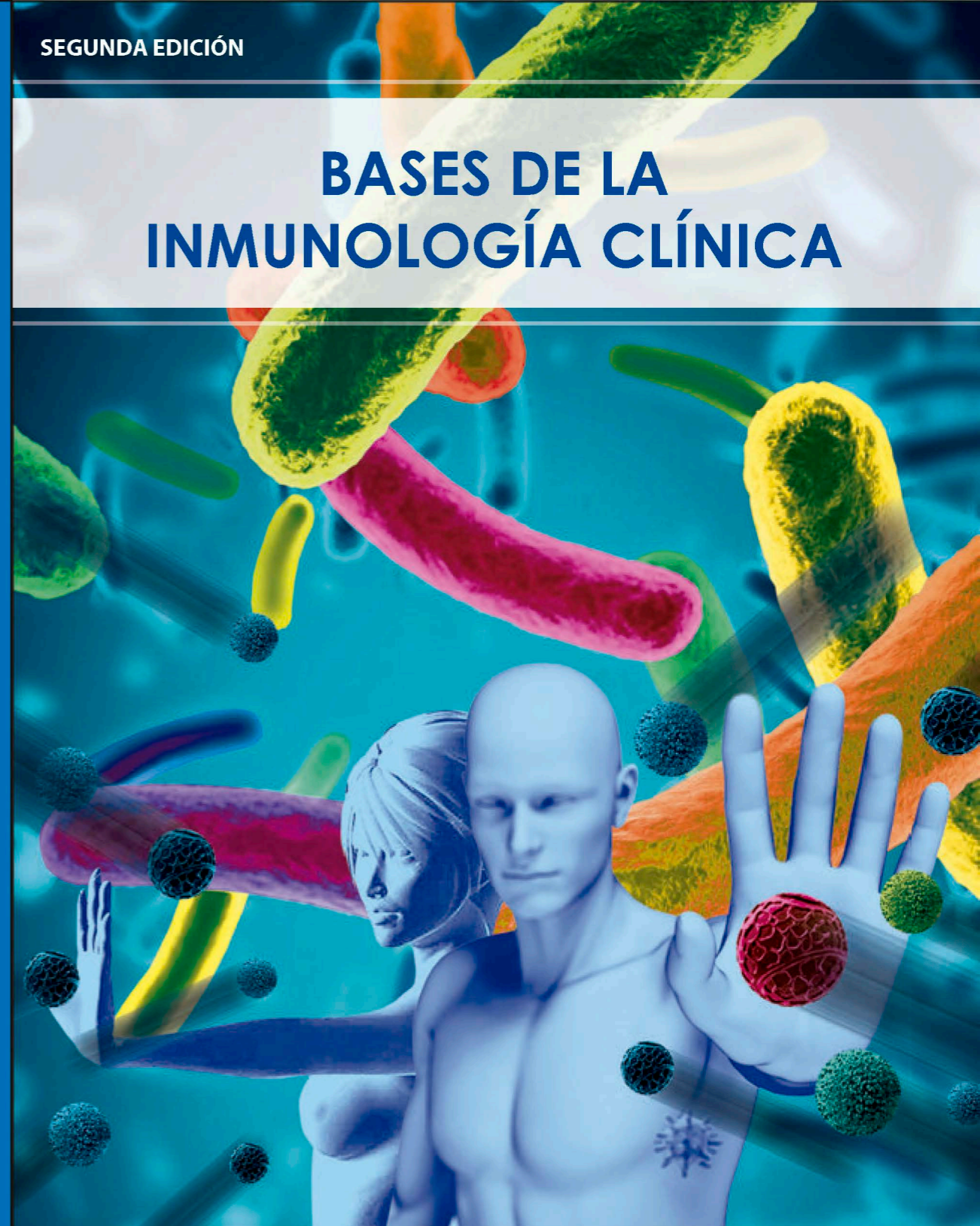
SEGUNDA EDICIÓN

# BASES DE LA INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Dr. José L. Aguilar Olano

BASES  
DE LA  
INMUNOLOGÍA  
CLÍNICA

SEGUNDA EDICIÓN



UNIVERSIDAD PERUANA  
CAYETANO HEREDIA

Dr. José L. Aguilar Olano

CP

QW

504

A32 Aguilar Olano, José Luis

2019 Bases de la inmunología clínica / José Luis Aguilar

Olano. – Segunda edición. -- Lima : Universidad

Peruana Cayetano Heredia, 2019.

931 páginas : ilustraciones, tablas, gráficos.

Alergia e Inmunología / Reumatología / Oncología /  
Terapias Complementarias

Segunda edición: Abril 2019

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional de Perú N° 2019-05106

ISBN: 978-612-4242-41-0

© José L. Aguilar Olano

© 2019 Universidad Peruana Cayetano Heredia

Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima 31, Perú

Teléfono: 319-0000 anexo 201130

fondo.editorial@oficinas-upch.pe

<http://ceditorial.cayetano.edu.pe/>

Producción editorial: Fondo Editorial UPCH

Diseño y diagramación: Walter Rafael Sánchez Castillo

Se terminó de imprimir en abril del 2019 en:

KOLORES INDUSTRIA GRÁFICA E.I.R.L.

RUC: 20557612646

Jr. Juan Manuel Del Mar y Bernedo 1255, Urb. Chacra Rios, Lima Cercado

Telf.: (01) 692 6333

Impreso en el Perú

# Indice

<b>Autores</b>	9
<b>Prólogo</b>	21
<i>Luis R. Espinoza, M.D., MACP, MACR</i>	
<b>Presentación</b>	23
<i>Dr. José Luis Aguilar Olano</i>	
<b>Sección I:</b>	
<b>BASES DEL CONOCIMIENTO</b>	25
<b>Capítulo 1: Introducción</b>	27
<i>José Luis Aguilar Olano</i>	
<b>Capítulo 1.1: Conceptos Básicos Inmunológicos</b>	31
<i>José Luis Aguilar Olano</i>	
<b>Capítulo 2: Estructura histológica de los órganos linfoides</b>	45
<i>Christian Pitot Alvarez</i>	
<b>Capítulo 3: Circuitos de células efectoras y regulatorias en inmunidad innata y adaptativa: Integración de antiguos y nuevos actores</b>	57
<i>Maria S. Di Genaro - Ricardo J. Eliçabe - Roberto C. Davicino - Gabriel A. Rabinovich</i>	
<b>Capítulo 3.1: Moléculas de adhesión</b>	79
<i>Fátima B. Saldaña Morales - Paola Larrauri Aguilar</i>	
<b>Capítulo 3.2: Reconocimiento por receptores de inmunidad innata</b>	87
<i>Alcides Guerra Santa Cruz</i>	
<b>Capítulo 3.3: Los mecanismos de respuesta anti-inflamatoria fisiológica</b>	109
<i>Willy Cerón Tello - Milagros Pinto Díaz - Sandra Jara Angeles - José L. Aguilar Olano</i>	
<b>Sección II:</b>	
<b>INMUNIDAD ADAPTATIVA</b>	121
<b>Capítulo 4: Sub-poblaciones de Linfocitos T ayudadores</b>	123
<i>Iván Lozada Requena</i>	
<b>Capítulo 5: Estrategias de procesamiento de antígenos</b>	135
<i>Erasmus Colona Vallejos - María Maysundo Reyes</i>	

<b>Capítulo 6: Desarrollo y activación de linfocitos B y T</b>	169
<i>Libertad Alzamora Gonzales - Carolina de Amat Herbozo</i>	
<b>Capítulo 7: Mecanismos efectores de la respuesta celular</b>	193
<i>Obert Marín Sánchez - Marco Antonio Isaías Cabello Napuri - Ana Juliet Rodríguez Landauro</i>	
<b>Sección III:</b>	
<b>REGULACIÓN Y EVASIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE</b>	213
<b>Capítulo 8: Regulación y evasión de la respuesta inmune</b>	215
<i>José L. Aguilar Olano</i>	
<b>Capítulo 8.1: La variedad de linfocitos T reguladores</b>	219
<i>Willy Manuel Cerón Tello - Diana Torres Palomino</i>	
<b>Capítulo 9: Evasión del sistema inmune por patógenos: Modelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>	231
<i>Claudia Ocampo Acuña - Liz Eliana Veramendi Espinoza</i>	
<b>Sección IV:</b>	
<b>RESPUESTA INMUNE CONTRA CÁNCER</b>	273
<b>Capítulo 10: Estrategias celulares de defensa contra cáncer</b>	275
<i>Mercedes B. Fuertes - Norberto W. Zwirner</i>	
<b>ANORMALIDADES DE LA RESPUESTA INMUNE</b>	301
<b>Sección V:</b>	
<b>AUTOINMUNIDAD</b>	
<b>Capítulo 11: Autoinmunidad y enfermedades reumáticas</b>	303
<i>Luis E. Vega - Luis R. Espinoza</i>	
<b>Capítulo 11.1: Patogenia del daño tisular por autoinmunidad</b>	307
<i>Carlos Huanqui G - Jenny Yafac S.</i>	
<b>Capítulo 11.2: Aterosclerosis acelerada en enfermedades reumáticas autoinmunes</b>	317
<i>Luis Javier Jara Quezada - Javier Martínez Varillas - María del Pilar Jiménez Arellano - Michel Augusto Martínez Bencomo - Gabriela Medina García - María del Pilar Cruz Domínguez - Miguel A. Saavedra Salinas</i>	
<b>Capítulo 11.3: Sistema inmunoneuroendocrino y enfermedades reumáticas autoinmunes</b>	329
<i>Luis Javier Jara Quezada - María del Pilar Jiménez Arellano - Michel Augusto Martínez Bencomo - Javier Martínez Varillas - Gabriela Medina García - María del Pilar Cruz Domínguez - Miguel A. Saavedra Salinas</i>	
<b>Capítulo 12.1: Etiología e inmunopatogenia de artritis reumatoidea</b>	349
<i>César Pastor Asurza</i>	
<b>Capítulo 12.2: Fármacos anti-reumáticos modificadores de enfermedad actualmente en uso</b>	371
<i>David R. Vilcas García - Luis Vidal Neira</i>	



<b>Capítulo 12.3: Inhibidores de tirosina kinasas</b>	395
<i>José Luis Aguilar Olano - Milagros Miriann Pinto Díaz - Debra Janet Málaga Espichán</i>	
<b>Capítulo 13: Lupus eritematoso sistémico</b>	409
<b>Capítulo 13.1: Lupus eritematoso sistémico</b>	411
<i>Graciela S. Alarcón</i>	
<b>Capítulo 13.2: Etiología</b>	413
<i>Yesenia Santiago-Casas - Dr. Luis M. Vilá</i>	
<b>Capítulo 13.3: Patogénesis</b>	421
<i>Yesenia Santiago-Casas - Dr. Luis M. Vilá</i>	
<b>Capítulo 13.4: Aspectos epidemiológicos y clínicos</b>	425
<i>Rosana Quintana - Guillermo Pons-Estel - Rosa Serrano - Graciela S. Alarcón</i>	
<b>Capítulo 13.5: Tratamiento Farmacológico</b>	467
<i>Luis Alonso González Naranjo - Graciela S. Alarcón</i>	
<b>Capítulo 13.6: Tratamiento Biológico</b>	505
<i>Ana M. Bertoli - José M. Chahuán - Paula I. Burgos</i>	
<b>Capítulo 13.7: Tratamiento No Farmacológico</b>	535
<i>Sergio Durán Barragán - Lorena Gonzales Rosas</i>	
<b>Capítulo 14.1: Terapia farmacológica de las espíndiloartritis</b>	545
<i>Luis E. Vega - Luis R. Espinoza</i>	
<b>Capítulo 14.2: Terapia biológica en espíndiloartritis</b>	553
<i>Luis E Vega - Luis R Espinoza</i>	
<b>Capítulo 14.3: Epidemiología, etiología e inmunopatogenia de las vasculitis</b>	561
<i>Rocío Gamboa Cardenas - Mariela Medina Chinchón - Victor Pimentel Quiroz - Manuel Ugarte Gil</i>	
<b>Capítulo 14.4: Inmunopatogénesis y tratamiento en artritis idiopática juvenil</b>	599
<i>Manuel Ferrándiz Zavalier Kelin Velazco Alvarado</i>	
<b>Capítulo 14.5: Esclerosis sistémica</b>	607
<i>Moisés Barrantes Cabrera Elsa Barrantes Castillo</i>	
<b>Sección VI:</b>	633
<b>ALERGOLOGÍA</b>	
<b>Capítulo 15.1: Introducción</b>	635
<i>César A. Galván - Jeanett Carrillo</i>	
<b>Capítulo 15.2: Biología de los ácaros</b>	639
<i>Nicanor Jáuregui Reyes</i>	
<b>Capítulo 15.3: Alergia Alimentaria</b>	657
<i>César A. Galván</i>	
<b>Capítulo 15.4: Rinitis alérgica</b>	667
<i>José Ignacio Larco Sousa</i>	

<b>Capítulo 15.5: Alergia a medicamentos</b>	685
<i>Edgar Matos Benavides - David García Gomero - Rosario Inocente Malpartida</i>	
<b>Capítulo 15.6: Dermatitis atópica</b>	703
<i>Rosalía Ballona Ch. - Jeanet Carrillo - César Galván</i>	
<b>Capítulo 15.7: Pruebas de apoyo al diagnóstico en enfermedades alérgicas</b>	715
<i>Edgar Matos Benavides - David García Gomero - Rosario Inocente Malpartida</i>	
<b>Capítulo 15.8: Inmunoterapia con alérgenos</b>	729
<i>Silvia Uriarte Obando</i>	
<b>Sección VII:</b>	743
<b>TERAPIAS COMPLEMENTARIAS E INTEGRATIVAS</b>	
<b>Capítulo 16.1: Panorama actual de la psiconeuroinmunoendocrinología</b>	745
<i>Jorge Santiago</i>	
<b>Capítulo 16.2: Interrelaciones Psico-Neuro-Inmuno-Endocrinas</b>	769
<i>Marisol Pocino Gistau</i>	
<b>Capítulo 16.3: Intervenciones mente-cuerpo en inmunología</b>	807
<i>Sonia Matilde Salinas Jiménez</i>	
<b>Capítulo 16.4: Citocinas, conducta y patología neuropsiquiátrica</b>	833
<i>Renée A. Delgado Villa</i>	
<b>Capítulo 16.5: Células Madre y Terapia Celular</b>	855
<i>David García Gomero - Marco Álvarez Ángeles - Edgar Matos Benavides</i>	
<b>Sección VIII:</b>	869
<b>INMUNOLOGÍA Y PROCESOS DEGENERATIVOS</b>	
<b>Capítulo 17: Inmunología y procesos degenerativos</b>	871
<i>José Luis Aguilar Olano</i>	
<b>Capítulo 17.1: Inmunosenescencia: conceptos y tareas</b>	875
<i>José Luis Aguilar Olano - Sonia Salinas Jiménez</i>	
<b>Capítulo 17.2: Inflamación y envejecimiento</b>	895
<i>Paola Marcelina Casas Vásquez - Tania Tello Rodríguez</i>	
<b>Anexo 1: Glosario</b>	907
<b>Anexo 2: Listado de Abreviaturas</b>	929

## Mecanismos efectores de la respuesta celular

*Obert Marín Sánchez*

*Marco Antonio Isaías Cabello Napuri*

*Ana Juliet Rodríguez Landauero*

### INTRODUCCIÓN

Los antígenos microbianos o de otras fuentes que atraviesan las barreras epiteliales son captados por las células presentadoras de antígenos (CPA), como las células dendríticas (DC) inmaduras, y transportados posteriormente a los ganglios linfáticos. Los antígenos que entran directamente a la circulación o han sobrepasado la contención en los ganglios regionales pueden ser captados por DC o macrófagos en el bazo.

Uno de los mecanismos efectores más estudiados son los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs), los cuáles serán reconocidos por los Receptores de Reconocimiento de Patrones Moleculares (PRRs); como los receptores de lectina tipo C (CLRs), los receptores tipo Toll (TLRs) entre otros. Una vez reconocidos los PAMPs, las CPA son activadas, y se transportan hacia los órganos linfáticos periféricos y ahora, como DC maduras, expresan moléculas coestimuladoras sobre la superficie celular. Tanto los LT vírgenes como las DC son atraídos por quimioquinas que inducen la expresión del receptor de quimioquinas 7 (CCR7). Las DC ahora presentarán los epítopes, de los antígenos procesados, en la hendidura de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (MHC-II) y también expresarán moléculas coestimuladoras que pueden proporcionar segundas señales a los LT vírgenes.

Cuando un LT virgen reconoce el epítope, y recibe señales coestimuladoras, como la interacción de una molécula de la familia B7 (de la CPA) con receptores de coestimuladores del LT, como CD28, entonces ese LT es activado. Los LT activados secretarán citoquinas y expresarán receptores de citoquinas. Una citoquina muy especial es la interleuquina 2 (IL-2), que ejerce un efecto autocrino, por la expresión del receptor de IL-2 (IL-2R), y da lugar a la expansión de clones de LT específicos para este epítope.

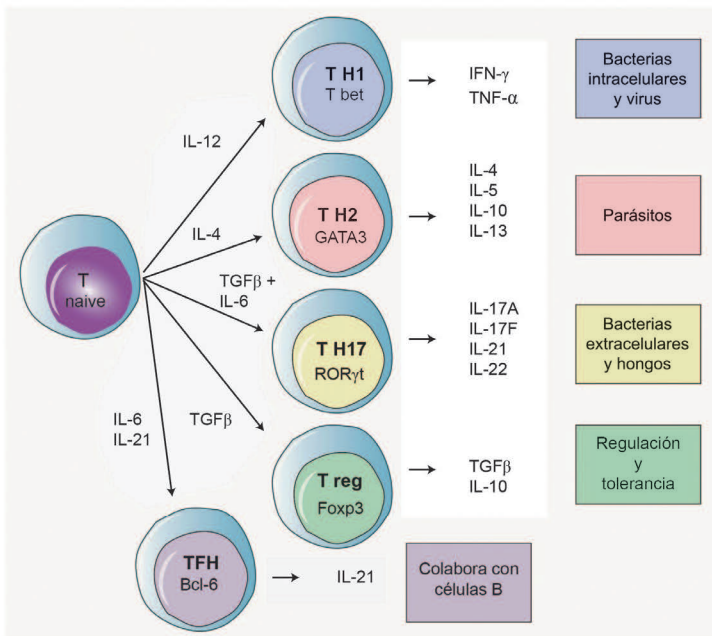
La IL-2 y otras moléculas también estimulan la diferenciación LT efectores y LT de memoria. Algunos de estos LT activados migran del órgano linfático y entran a la circulación (homing). Mientras tanto, otros LT permanecen y ayudan a los linfocitos B (LB) a diferenciarse en células plasmáticas, a través de la interacción del CD-28 del LT y el CD-80/CD-86 del LB para la conmutación isotópica en LB, formación del folículo germinal del folículo linfoide secundario

y la generación de LB de memoria. Por otro lado, la IL-2 inhibe también la proliferación por retroalimentación negativa, lo que da lugar al “efecto dual de la IL-2” en la regulación de la respuesta inmunológica.

Los LT efectores pueden migrar a cualquier foco de infección o de inflamación, donde vuelven a entrar en contacto con el antígeno para el que son específicos. Los LT CD4<sup>+</sup> (LT de ayuda, cooperadores o colaboradores) inician entonces su proceso de activación, diferenciándose hacia un LT Th0, que ha iniciado el proceso de activación, pero aun no tiene una direccionalidad definida. Dependiendo de qué microorganismo proviene el epítope que ha activado a este LT específico, factores del microambiente del ganglio tales como la concentración y tipo de citoquinas, el momento de la respuesta inmune contra dicho patógeno, entre otros; este LT Th0 se diferenciará hacia una orientación Th1, Th2, Th17 o T regulador (Treg) entre otros. Estos LT secretarán distintas citoquinas permitiendo defensa idónea contra el patógeno involucrado (Figura 1).

Además de los LT colaboradores, se encuentran los LT citotóxicos que expresan el marcador CD8<sup>+</sup>, cuya función es principalmente destruir, mediante la inducción de apoptosis, a las células infectadas y células tumorales que muestran antígenos extraños (no propios o transformados) presentados en la hendidura del MHC-I.

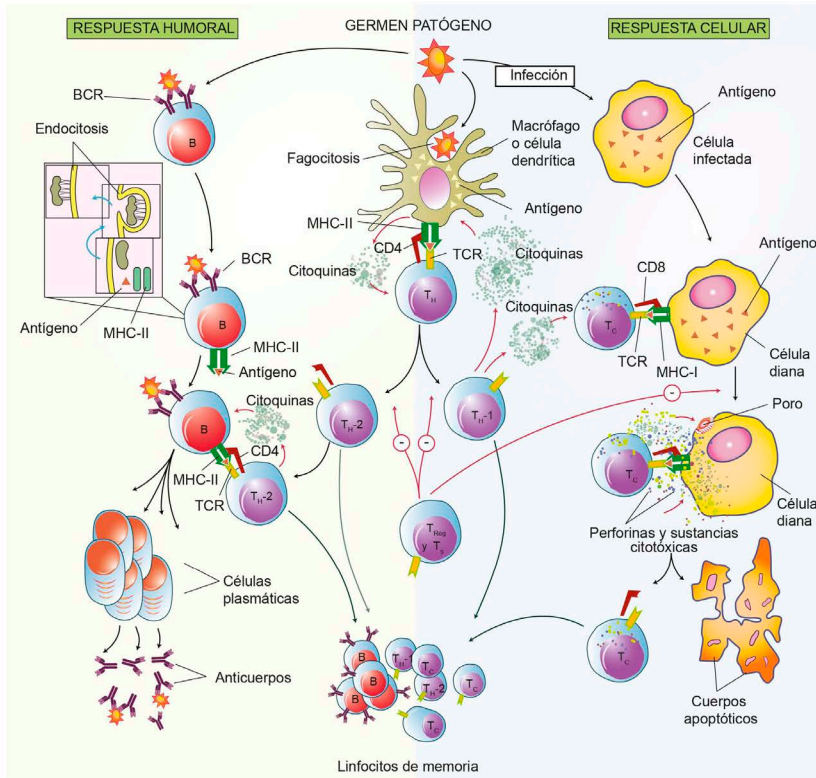
Asimismo, los LT de memoria son una población antígeno-específica expandida que fue previamente activada y pueden responder rápidamente a un encuentro posterior con el mismo antígeno. La activación de los LT de memoria depende únicamente de la estimulación vía receptor del linfocito T (TCR) y en esta fase de activación no son necesarias segundas señales coestimuladoras, dado que ya hubo un anterior reconocimiento del antígeno (Figura 2).



**Fig 1.** Orientación de un LT virgen (naíve) → LT Th0 a las diferentes subpoblaciones Th en presencia de determinadas citoquinas y factores de transcripción específicos que van a conmutar la secreción de citoquinas específicas para la regulación de la respuesta inmunológica y la defensa contra los patógenos.



Después de la eliminación del agente patógeno, las respuestas de los LT disminuyen principalmente porque la mayoría de los LT activados por el antígeno mueren mediante apoptosis, ocasionada por diferentes rutas. Cuando el antígeno es eliminado, los LT quedan privados de los estímulos de supervivencia que normalmente proporcionan el contacto con el antígeno, las moléculas coestimuladoras de las CPA y las citoquinas.



**Fig 2.** Representación de la respuesta inmune humoral y celular donde se aprecia el delicado equilibrio y balance entre ambas; además de la presencia de los LT de memoria.

## CÉLULAS MEDIADORAS DE LA RESPUESTA INMUNE CELULAR

Los LT colaboradores (LT CD4+) en sus varias diferenciaciones Th1, Th2, o Th17, cumplen funciones de apoyo en la activación y actividad de otros grupos celulares, mediante la secreción de diversas citoquinas, que además participan en el desarrollo de cada subtipo.

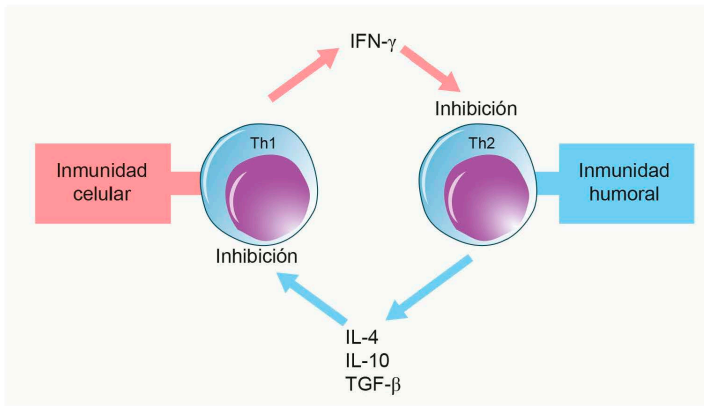
Los LT vírgenes son células Th CD4+ a las que aún no se les ha presentado un péptido y por lo tanto no han sido activadas. No obstante; cómo se ha mencionado anteriormente, los LT Th0 ya no son vírgenes, dado que ya iniciaron la activación luego del contacto con el péptido que le presenta la CPA, empero esta fase de activación recién está iniciando y por ende producen citoquinas en baja concentración y de varios tipos sin diferenciación aún a una subpoblación Th1 o Th2, etc. La cantidad y calidad de células Th0 se ven alteradas en enfermedades como el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) y CVID (Inmunodeficiencia Común Variable).

Para la mayoría de los ensayos in vitro se supone que las células Th0 no producen citoquinas características como IL-4, IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-10 y TGF- $\beta$ ; sin embargo, se han reportado células

Th0 que expresan combinaciones de IFN- $\gamma$  IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-17 y GM-CSF, las cuales se relacionan generalmente con células Th1, Th2, Th17 y Treg.

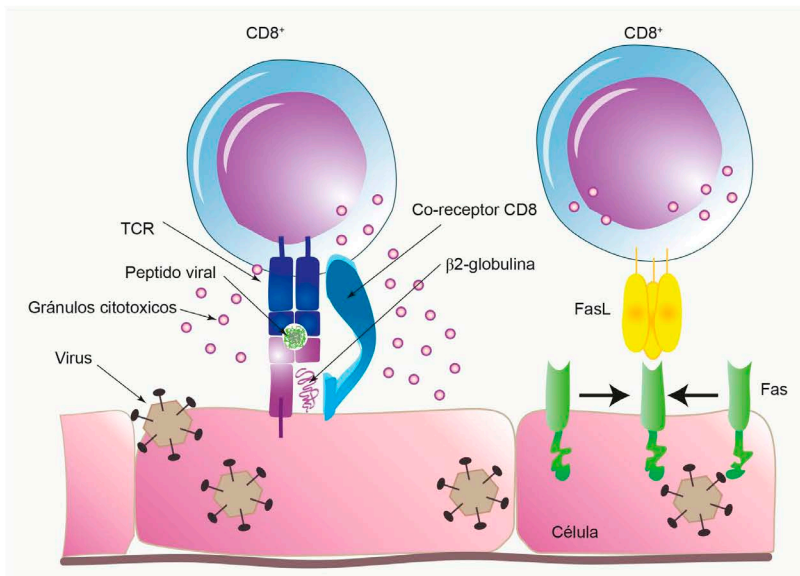
Existe la clásica relación antagonista en LT Th1 y LT Th2, conocido como “El Paradigma Th1/Th2”. Inicialmente, los LT Th1 fueron definidos por su producción coordinada de un coctel de citoquinas bien definido, IL-2, TNF- $\beta$ , e IFN- $\gamma$  que es una citoquina importante en la activación de macrófagos, y que a su vez estimula la diferenciación de LT CD4+ virgen; por otro lado, los LT Th2 fueron definidos por su coctel de citoquinas IL-5, IL-6 y la más estudiada IL-4. Posteriormente, se reportó que los LT Th2 secretaban también IL-13, cuya principal función es la maduración y activación de mastocitos y eosinófilos. El paradigma Th1/Th2 implica que los LT Th1 pueden regular la respuesta Th2 vía la secreción de IFN- $\gamma$ , bloqueando la polarización de Th2 por la acción de su dominio intracelular en el promotor del gen que codifica IL-4; mientras que los LT Th2 regulan la respuesta Th1 vía la secreción de IL-4 impidiendo la activación de los macrófagos (Figura 3). Actualmente algunos estudios han sugerido que la dicotomía se aplica a cada subpoblación de LT Th; por ejemplo, una exacerbada respuesta LT Th1 se relaciona con autoinmunidad, y una exacerbada respuesta LT Th2 se relaciona con alergias.

Se puede apreciar que los efectos de las citoquinas secretadas por cada subpoblación, antagoniza las funciones de la otra; este sistema busca que la respuesta iniciada por un antígeno específico sólo se desarrolle en el sentido más apropiado para su eliminación. La principal función de los Th1 es participar en la defensa mediada por fagocitos, es decir, frente a microorganismos que hayan podido ser fagocitados, esto se logra a través de los siguientes eventos: i) luego de haber llegado al sitio de la infección los Th1 actúan en conjunto con los LT citotóxicos estimulando la migración de los monocitos de la sangre hacia ellos, una vez realizado esto, ii) se lleva adelante la interacción entre macrófagos y Th1 en la cual ambos generan estímulos para su expansión, iii) el macrófago estimula al Th1 secretando IL-12 y este, en respuesta, secreta IFN- $\gamma$  para activarlo. El macrófago activado, mejora su capacidad fagocítica, aumenta la secreción de citoquinas y la expresión de moléculas MHC-II así como de las moléculas coestimuladoras. En tanto, los Th2 son responsables de la defensa frente a parásitos y reacciones alérgicas, debido a sus citoquinas que activan eosinófilos y mastocitos. A su vez, la IL-4, IL-5 e IL-13 también estimulan la producción de IgE por las células plasmáticas. Estas dos funciones de aparente discordancia, son complementarias, ya que los eosinófilos y mastocitos reconocen a los helmintos que se encuentren recubiertos por IgE.



**Fig 3.** La interacción de los LT Th1 y LT Th2 inhibiéndose una a otra y regulando de esta manera la respuesta inmunológica de las subpoblaciones de LT.

Los LT CD8<sup>+</sup> (citotóxicos), al igual que los LT CD4<sup>+</sup>, son generadas en el timo y expresan el receptor de células T (TCR). Se caracterizan por carecer de la molécula CD4 y de expresar el correceptor dimérico CD8, compuesto por una cadena CD8- $\alpha$  y otra CD8- $\beta$ . Las células T CD8<sup>+</sup> reconocen péptidos unidos a moléculas MHC-I, las cuales se encuentran en todas las células nucleadas. A priori, es necesario indicar que la respuesta LT CD8<sup>+</sup> no es exclusivamente intracelular dado que una infección por *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) es intracelular; no obstante, los LT CD8<sup>+</sup> no son cruciales, caso contrario cuando se da una infección viral donde los LT CD8<sup>+</sup> sí son cruciales. Los LT CD8<sup>+</sup> son una importante herramienta contra patógenos intracelulares, como bacterias o virus, y para la vigilancia de las células tumorales. Una vez que la célula T CD8<sup>+</sup> ha reconocido su antígeno y se ha activado, posee tres mecanismos para eliminar las células infectadas o malignas, i) a través de la secreción de citoquinas, como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , con efectos antitumorales y antimicrobianos, ii) por la producción y liberación de gránulos citotóxicos (que contienen dos familias de proteínas, perforinas y granzimas) (Figura 4), y iii) finalmente, provocando la apoptosis de la célula diana vía interacción de Fas/FasL, iniciando así una cascada de señalización que promueven la activación de caspasas.



**Fig 4.** Representación de la interacción entre los LT CD8<sup>+</sup> y las células dianas y los mecanismos para eliminar las células infectadas o malignas.

Ya que las células T CD8<sup>+</sup> pueden expresar tanto FasL como Fas, se pueden destruir entre sí en un proceso llamado **fratricidio**, favoreciendo así la eliminación de células efectoras durante la fase de contracción en la etapa final de la respuesta inmunitaria. A pesar de su papel en la lucha contra virus, bacterias intracelulares y tumores, estos LT también pueden contribuir a un exceso de respuesta inmune causando enfermedades inmunitarias.

## MOLECULAS COESTIMULADORAS EN LA ACTIVACIÓN

La segunda señal para la activación de los LT se denomina coestimulación. En ausencia de las moléculas coestimuladoras los LT que entran en contacto con antígenos no responden y mueren mediante apoptosis o entran en un estado de anergia. La molécula que reconoce a los



coestimuladores es la CD28 que proporciona señales que potencian muchas respuestas de los LT al antígeno, como la supervivencia celular, la producción de citoquinas y la diferenciación de los LT vírgenes. Las CPA presentan como molécula coestimuladora a la familia B7, que se divide en B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86), las cuáles son glucoproteínas monocatenarias integrales de membrana, estructuralmente similares, cada una con dos dominios extracelulares del tipo inmunoglobulina. La expresión de los coestimuladores B7 aumenta por productos microbianos que se unen a receptores de tipo Toll (TLR) y por citoquinas como el IFN- $\gamma$  que se produce durante las reacciones inmunitarias frente a los microorganismos. Los LT activados expresan CD40L en su superficie que se une al CD40 que se expresa en las CPA y proporciona señales que potencian la expresión de los coestimuladores B7 sobre las CPA. Las DC maduras expresan las mayores concentraciones de coestimuladores y, en consecuencia, se les considera las estimuladoras más potentes de los LT vírgenes.

Muchos adyuvantes son productos de microorganismos o simulan microorganismos, y una de sus principales funciones en la activación de los LT es estimular la expresión de coestimuladores en las CPA. La ausencia de expresión de los coestimuladores garantiza que no se activen los LT potencialmente autorreactivos, que pueden volverse anérgicos. Los LT efector y de memoria activados previamente, dependen menos de la estimulación por la vía de B7/CD28 que los LT vírgenes. Esta propiedad les permite responder a los antígenos presentados por diversas CPA que pueden residir en tejidos no linfáticos y pueden expresar concentraciones nulas o bajas de B7.

Los LT reguladores son LT CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> CD127<sup>debil</sup> que pueden suprimir la función de los leucocitos. Una gran proporción se desarrolla en el timo y se les conoce como LT reguladores naturales (nTreg). Una proteína denominada CTLA-4 (Proteína 4 asociada a los LT citotóxicos), conocida también como CD152, es homóloga a CD28, se une a B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) y se expresa en los LT activados. CTLA-4 actúa finalizando las respuestas de los LT y participa en la autotolerancia.

La reacción del CD40L de los LT con el CD40 de las CPA potencia la activación de los LT. Así, la vía de CD40 amplifica indirectamente las respuestas de los LT y en sí misma no actúa como vía coestimuladora. Se están obteniendo muchos productos terapéuticos en función de los conocimientos de las vías coestimuladoras. CTLA-4-Ig (Abatacept®), una proteína de fusión formada por el dominio extracelular de CTLA-4 y la porción Fc de la IgG1 humana, que se une a B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) y bloquea la interacción B7-CD28 cuando se administra a pacientes. Actualmente también se están evaluando inhibidores de la vía de CD40L-CD40 en estudios clínicos para su uso en el rechazo del trasplante y en enfermedades inflamatorias crónicas de posible origen autoinmunitario. Se ha mostrado que muchas moléculas de superficie de los LT, como CD2 y las integrinas, proporcionan señales coestimuladoras *in vitro*, aunque aun no es del todo clara su función fisiológica en ratones y seres humanos.

## NACIMIENTO DE LAS SUBPOBLACIONES T

Por los años 1970 ya se tenía evidencia clara y concreta que la respuesta inmune era efectuada por células linfoides; era además evidente también que existían subconjuntos de estas células, cada una de las cuales tenía una función única, distinta e interesante. No obstante, a partir de una trascendental pregunta se pudo establecer que estas varias funciones eran conducidas por varios y distintos subconjuntos de células y no por una sola célula.



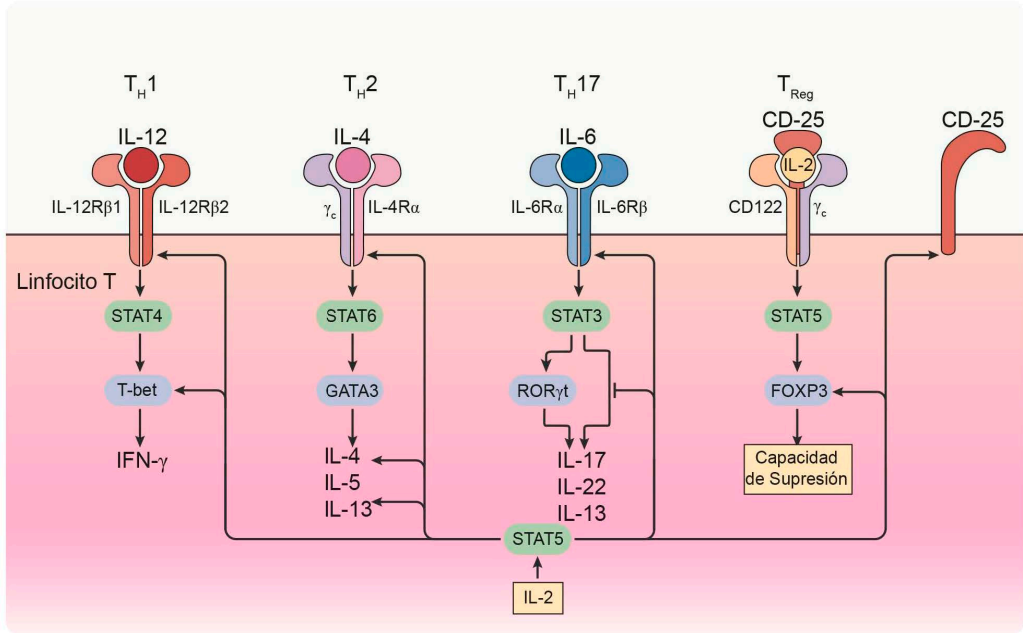
Es ahí cuando el trabajo pionero de Cantor y Boyse, 1975 usando los antígenos del sistema Ly en ratones C57BL/6 demostró a la comunidad científica de manera inequívoca que existían 2 grandes subconjuntos de células T periféricas y que estas mediaban distintos tipos de funciones. Las células del subconjunto T Ly-1+ eran responsables de ayudar a las células B y de inducir reacciones de hipersensibilidad retardada. Empero, las células del subconjunto T Ly-2,3+ estaban desprovistas de la función “helper” pero contenían importantes funciones citotóxicas, mediadoras de la citotoxicidad, dirigida a células aloreactivas.

En base a estos primeros hallazgos se plantearon nuevas preguntas que permitieron entonces extender el conocimiento y el análisis de células T en humanos, inicialmente con heteroanticuerpos y después con anticuerpos monoclonales que definieron las moléculas de superficie de las células T humanas, CD4 y CD8. Estudios posteriores confirmaron la estabilidad fenotípica de la función y la expresión en superficie de CD4 y CD8, además demostraron que estos dos subconjuntos pertenecen a distintos linajes de diferenciación y no son estadios secuenciales de una simple progresión. Mucho más importante que estas distinciones funcionales, fue el hecho de encontrar que estos subconjuntos de células diferían en sentido cognitivo; obviamente se supo que las células CD4<sup>+</sup> son restringidas a MHC-II y que CD8<sup>+</sup> a MHC-I.

## ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD4+

Los LT vírgenes migran desde la sangre hasta que entran en contacto con el antígeno para el cual expresan receptores específicos. Las DC tienen una función importante en la captación de los antígenos en focos infecciosos; durante su migración hasta los ganglios linfáticos, maduran y se convierten en CPA eficientes. Una vez en el ganglio linfático, presentan a los LT CD4<sup>+</sup> vírgenes, péptidos derivados de los antígenos de la proteína endocitada asociados a moléculas del MHC-II. Las reacciones inmunitarias mediadas por los LT CD4<sup>+</sup> son desencadenadas por los antígenos proteínicos de microorganismos extracelulares que son ingeridos por células dendríticas o por antígenos proteínicos solubles que son administrados con adyuvantes, en el caso de las vacunaciones, y captados por las células dendríticas. Algunos productos químicos introducidos a través de la piel también desencadenan reacciones mediadas por LT, denominadas reacciones de sensibilidad por contacto. Se piensa que se unen a proteínas propias y las modifican, creando nuevos determinantes antigénicos.

Las DC responden a las estructuras microbianas expresando concentraciones elevadas de coestimuladores como las proteínas B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) y mediante la secreción de citoquinas como la IL-2. La proliferación de los LT está mediada principalmente por una vía de crecimiento autocrina, en la que el LT que responde secretando citoquinas, principalmente IL-2, promotoras de su propio crecimiento y también expresa receptores para estas citoquinas en la superficie celular. La consecuencia de la proliferación de los LT vírgenes es la expansión clonal; así después de la exposición al antígeno, el número de LT CD4<sup>+</sup> específicos aumenta notablemente y disminuyen rápidamente cuando se elimina el antígeno. Los LT activados mueren mediante apoptosis, lo que constituye un mecanismo homeostático que devuelve el sistema inmunitario a su estado basal de reposo después de haber eliminado la infección. Mientras que los LT CD4<sup>+</sup> vírgenes producen principalmente IL-2 tras su activación, los LT CD4<sup>+</sup> efectores son capaces de producir un gran número y variedad de citoquinas que tienen diversas actividades biológicas (Figura 5). La interacción de IL-2 con su receptor IL-2R conlleva a una serie de procesos intracelulares; actualmente muchos fármacos inmunosupresores y también algunos biológicos actúan sobre esta interacción para regular y/o inhibir la respuesta inmunológica.



**Fig 5.** Representación del rol de IL-2 en la diferenciación y supervivencia de las subpoblaciones de LT CD4<sup>+</sup> y LT regs.

**FUNCIONES EFECTORAS DE LOS LINFOCITOS T CD4<sup>+</sup>**

Los LT CD4<sup>+</sup> o LT colaboradores, cumplen un rol central en la regulación de la respuesta inmune. Una vez activados estos son capaces de liberar citoquinas en respuesta a la estimulación antigénica, interactuando con el MHC-II, lo que les permite organizar una adecuada respuesta celular a fin de erradicar una infección. Las funciones efectoras de estos LT involucran la activación de otras células del sistema inmune para promover funciones como el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas denominada “switching inmunológico”, un aumento de la afinidad de los anticuerpos, activación de macrófagos y un aumento de la actividad de las células NK y de los LT CD8<sup>+</sup> (LT citotóxicos), entre otras. Estas funciones del sistema inmune iniciadas por los LT CD4<sup>+</sup>, están mediadas por la liberación de diversas citoquinas, teniendo cada una o la combinación de éstas un efecto distinto en cada célula inmune.

Los LT CD4<sup>+</sup> pueden ser divididos en diversos grupos de acuerdo al perfil de citoquinas que liberan una vez activados (según el ambiente de citoquinas al momento de la presentación de antígenos). Las subpoblaciones de LT CD4<sup>+</sup> pueden ser Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Treg, entre otros. La respuesta generada por células del tipo Th1 se dirige principalmente a erradicar infecciones intracelulares o cáncer, estas células predominantemente liberan IL-2 e IFN-γ, en respuesta a la estimulación antigénica. Estas citoquinas promueven la proliferación de células T, activación de macrófagos, potencian la actividad citolítica de las células NK y de los LT citotóxicos (LT CD8<sup>+</sup>). Por otro lado, las células Th2, encargadas de las infecciones extracelulares, liberan predominantemente IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13. Estas citoquinas promueven el cambio de isotipo de anticuerpos hacia IgE o IgA, promueven el reclutamiento de eosinófilos, desviando la respuesta inmune hacia un tipo de respuesta alérgica y antiparasitaria. Ambos tipos de células poseen la capacidad de liberar citoquinas como la IL-3 y el factor estimulante de colonias para

granulocitos y macrófagos (GM-CSF). El desarrollo de las células del tipo Th9 requiere la integración de múltiples señales, y claramente se requiere un medio complejo de citoquinas para la producción óptima de IL-9. En este punto, parece improbable que todas las señales de citoquinas que impactan el desarrollo Th9 hayan sido identificadas, y el trabajo adicional sin duda revelará factores adicionales que afectan positiva y negativamente la diferenciación Th9. Las células Th9 expresan mayores cantidades de la cadena IL-17R $\beta$  del receptor de IL-25 que otros subconjuntos de células Th que sugieren que son los únicos sensibles a esta citoquina. Las células T CCR6+ humanas, que incluyen las células Th17, son una fuente importante de la producción de IL-10 en células mononucleares recién aisladas, y la producción de IL-10 puede ser sobre-regulada tardíamente por IL-23 e IL-27 y fuertemente e irreversiblemente inhibida por IL-1 $\beta$ . La función de IL-22 es difícil de generalizar, dado que no es necesariamente proinflamatoria pero tampoco es antiinflamatoria. Las células Th22 son un conjunto claramente separado de Th17 que se caracterizan por favorecer respuestas de reparación epidérmicas de la reparación, y sinergia con TNF- $\alpha$  para inducir una firma Th22 característica en queratinocitos. Los LT reguladores son un grupo particular de Th que se caracterizan por la secreción de la citoquina inhibitoria IL-10 y/o TGF- $\beta$ . Además, la modulación de funciones de Tregs puede proporcionar una estrategia novedosa para prevenir y tratar enfermedades alérgicas regulando la tolerancia central y/o periférica.

## ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD8+

Los LT CD8+ vírgenes deben reconocer los antígenos peptídicos asociados a MHC-I y también establecer contacto coestimuladores sobre las CPA o señales proporcionadas por los LT cooperadores. Las respuestas de los LT CD8+ son activadas por péptidos microbianos presentes en el citosol de las células infectadas. Los microorganismos que producen antígenos citosólicos suelen ser virus. Los LT CD8+ pueden responder a algunas bacterias y virus fagocitados si estos gérmenes o sus antígenos proteínicos son transportados fuera de los fagosomas hasta el citosol. El antígeno que reconoce estos LT puede ser producido en un tipo celular, como una célula tisular que es infectada por un virus o transformada, que no es una CPA profesional y no puede activar a los LT vírgenes. Asimismo, el antígeno puede acceder a la vía del MHC-I de las DC. Esta permisividad para el tráfico de proteínas desde las vesículas endosómicas hasta el citosol es exclusiva de las DC. Este proceso se denomina presentación cruzada o cebado cruzado, para indicar que un tipo celular puede presentar antígenos de otra célula y cebar, o activar, a los LT específicos de estos antígenos.

En algunos casos los LT cooperadores pueden proporcionar segundas señales para los LT CD8+. La necesidad de los LT cooperadores puede variar según el tipo de exposición antigénica que se les presente, estos LT cooperadores pueden secretar citoquinas que estimulan la diferenciación de los LT CD8+. Los LT cooperadores estimulados por el antígeno expresan el miembro trimérico de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) denominado ligando de CD40 (CD40L), que se une al CD40 de las CPA y las activa para hacer que sean más eficientes en la estimulación de la diferenciación de los LT CD8+. Los efectos de los LT cooperadores parecen producirse sobre todo en la diferenciación de los LT CD8+ en LT de memoria completamente funcionales y menos sobre la expansión clonal inicial y el desarrollo temprano de los LT citotóxicos. Después de la exposición al antígeno, el número de LT CD8+ específicos para ese antígeno puede aumentar hasta llegar a ser 1 de cada 10. Varias citoquinas pueden actuar como factores de crecimiento para dirigir la expansión clonal de los LT CD8+, entre ellas están IL-12, IL-15 e IL-7. No obstante, aún

no está totalmente clara la función de IL-2, el primer factor de crecimiento de los LT identificado. La característica más específica de la diferenciación de los LT citotóxicos es la aparición de orgánulos citoplasmáticos unidos a la membrana que contienen proteínas como perforina y granzimas. Los LT citotóxicos diferenciados pueden secretar citoquinas, principalmente IFN- $\gamma$ , y TNF, que actúan activando los fagocitos e induciendo la inflamación. Los fenómenos moleculares de la diferenciación de los LT citotóxicos suponen la transcripción de genes que codifican estas moléculas efectoras, uno de estos factores de transcripción necesarios para este programa de nueva expresión génica es T-bet. Los LT citotóxicos pueden ser más importantes para la generación de LT CD8<sup>+</sup> de memoria que para una respuesta primaria mediada por LT citotóxicos (Figura 6).

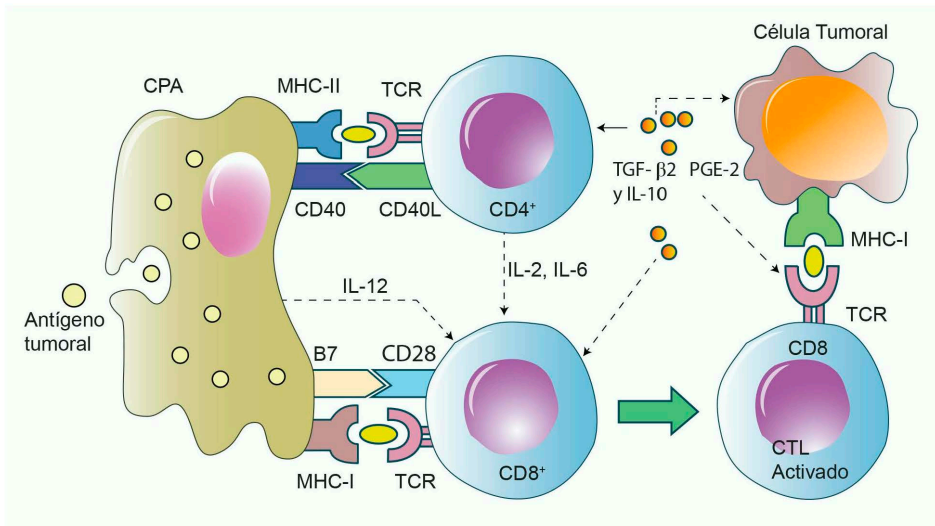
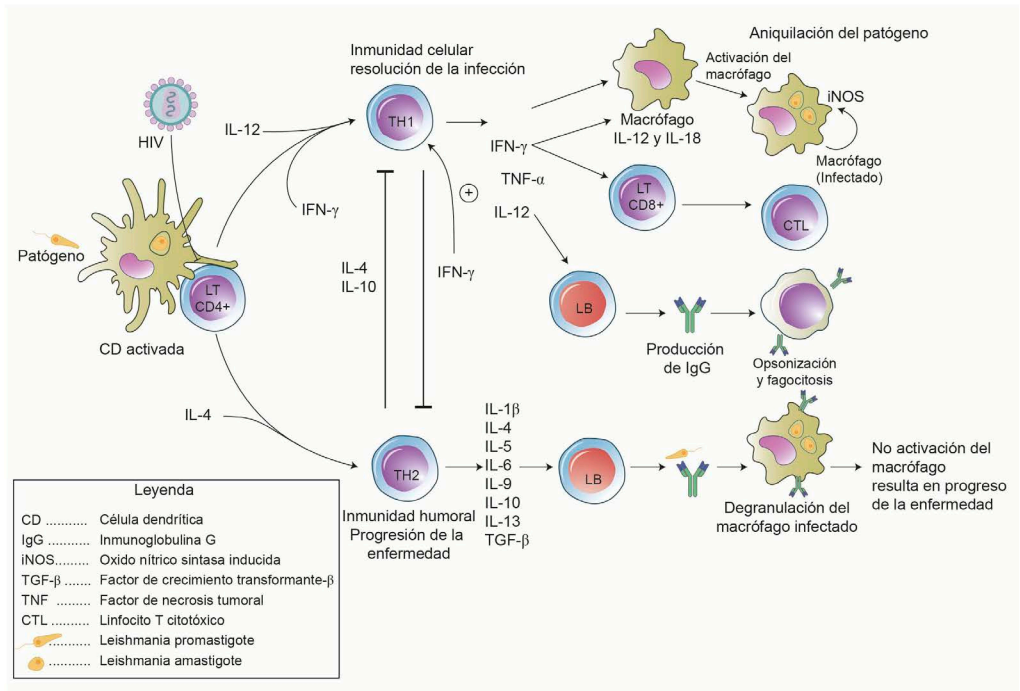


Fig 6. Representación de la activación y funcionalidad de las células LT CD8<sup>+</sup>.

## ACTIVACIÓN DE MACRÓFAGOS MEDIADA POR CÉLULAS T

Una de las funciones más importantes de los LT CD4<sup>+</sup> es la activación de los macrófagos, la cual juega un rol importante en potenciar la destrucción de los microorganismos en los sitios de infección. Los macrófagos tienen una capacidad fagocítica y una actividad respiratoria relativamente bajas, además de una baja eficiencia en la activación de LT. Sin embargo, en respuesta a las citoquinas (principalmente IFN- $\gamma$ , pero también participan IL-2, IL-12, entre otras) generadas por respuesta de LT CD4<sup>+</sup>, los macrófagos se activan, incrementando considerablemente la capacidad de fagocitosis y la actividad oxidativa (y por lo tanto la destrucción de organismos intracelulares), además de un aumento de los niveles de expresión de MHC-I y MHC-II, y una mayor capacidad de presentar antígenos. Además, los macrófagos activados liberan citoquinas y factores de crecimiento que promueven la inflamación (TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , entre otros). En general, la activación de macrófagos implica la regulación positiva o expresión de *novo* de una variedad de genes involucrados en la regulación positiva de la alta afinidad del receptor Fc de la inmunoglobulina, la promoción de la fagocitosis de las bacterias por opsonización, y el aumento de la expresión de la enzima citocromo oxidasa que cataliza la reacción que genera radicales libres de oxígeno involucrados en la eliminación de bacterias (Figura 7).





**Fig 7.** Representación de la activación de los macrófagos por la secreción de  $IFN-\gamma$  secretado primordialmente por las células  $Th1$ .

Durante la fagocitosis la interacción de las células con su medio externo ocurre a través de receptores membranales. La interacción receptor-ligando genera señales físico-químicas que se transducen al interior de la célula, modificando su fisiología. La transducción de señales puede ser simple, como en el caso de algunos receptores que forman canales, los cuales, al interaccionar con su ligando, permiten el movimiento de iones al interior o al exterior de la célula. En este caso, aparte de los receptores membranales participan otras proteínas como proteínas G (ATPasas), protein cinasas (PK), fosfatasa, lipasa y factores de transcripción, entre otros mediadores. Las serina-treonina-proteincinasas (STPK) son un tipo especial de proteínas que al estar activadas pueden fosforilar a diversas proteínas, entre ellas a factores de transcripción los cuales incrementan la función de los genes para diversas proteínas. Un factor de transcripción común es el  $NF-\kappa B$ , el cual participa en la transcripción de un número importante de genes “del sistema inmune”, incluyendo a los genes para inmunoglobulinas. Normalmente el  $NF-\kappa B$  se encuentra inactivo en el citoplasma porque está unido a un inhibidor. Cuando se fosforila, el  $NF-\kappa B$  se disocia del inhibidor y se desplaza hacia el núcleo donde se une al DNA, estimulando la transcripción de diversos genes.

## ROL DE LAS CÉLULAS $Th1$ / $Th2$ EN LA INMUNIDAD CELULAR

Según los diferentes patrones de secreción de linfocinas, los LT pueden diferenciarse en dos células efectoras de la Inmunidad Celular  $Th1$  y  $Th2$ . Durante la década de 1980 se profundizó en el conocimiento de la funcionalidad de los LT y se identificaron 2 tipos de respuestas colaboradoras: la  $Th1$  (inmunidad celular o retardada) y la  $Th2$  (inmunidad humoral). La  $Th1$  es

altamente efectivas en la eliminación de patógenos intracelulares y las Th2 es de gran importancia en la eliminación de microorganismos extracelulares y parásitos.

Esta división en 2 subtipos se basó en el panel de citoquinas que éstos eran capaces de secretar una vez activados, y con las que modulaban a diversos tipos celulares. Se denominó Th1 a los LT secretadores de IFN- $\gamma$  e IL-2, y se denominó Th2 a los LT que liberan IL-4 e IL-13.

La diferenciación en Th1 o Th2 a partir de los LT quiescentes se determina en la sinapsis inmunitaria, en función de las citoquinas que están presentes y que funcionan como terceras señales durante el proceso de activación. La IL-12 promueve la transformación en células Th1 y la IL-4 promueve la transformación en células Th2.

Las células Th1 median las respuestas contra patógenos intracelulares, favorecen el reclutamiento de macrófagos y el incremento en su actividad microbicida; además, está asociado con una serie de enfermedades autoinmunes como la hipersensibilidad tipo 4, esclerosis múltiple y artritis reumatoide; mientras que las células Th2 median las respuestas contra patógenos extracelulares como helmintos, favorecen la proliferación de células B y el cambio de isotipo a IgE; además, está asociado con una serie de enfermedades autoinmunes como la hipersensibilidad tipo 1 o alergia mediada por anticuerpos y el asma.

La Inmunidad Innata comienza con la presentación de antígenos a LT a cargo de las DC u otras CPA, que a su vez polarizan las células para secretar citoquinas particulares que favorecen la diferenciación hacia un fenotipo Th1 ó Th2. El paradigma Th1/Th2 inicia con la polarización hacia el fenotipo Th 2 es dependiente de la IL-4, siendo así que la IL-2 e IFN- $\gamma$  inhiben las respuestas del fenotipo Th2, pero activan las respuestas del fenotipo Th1. Además, los efectos de IL-4 son preponderantes en la producción de IL-12 que a su vez regula la producción de IFN- $\gamma$ ; por lo cual la producción de IL-4 es sumamente importante para diferenciación de las células Th2. Los LT Th1 secretan principalmente IFN- $\gamma$ , citoquina importante en la activación de macrófagos. Esta citoquina también estimula la diferenciación de LT CD4<sup>+</sup> virgen, a LT Th1, mientras que inhibe la diferenciación a Th2.

La principal función de los Th1 es participar en la defensa mediada por fagocitos, es decir, frente a microorganismos que hayan podido ser fagocitados, esto se logra a través de los siguientes eventos; luego de haber llegado al sitio de la infección los Th1 actúan en conjunto con los CD8<sup>+</sup> estimulando la migración de los monocitos de la sangre hacia ellos, una vez realizado esto, se lleva adelante la interacción entre macrófagos y Th1 en la cual ambos generan estímulos para su expansión, el macrófago estimula al Th1 secretando IL-12 y este, en respuesta, secreta IFN- $\gamma$  para activarlo. El macrófago activado, mejora su capacidad fagocítica, aumenta la secreción de citoquinas y la expresión de moléculas del MHC-II junto con sus coestimuladores.

Las respuestas dominantes Th1 están involucradas en la patogénesis de desórdenes autoinmunes órgano-específicos, como la enfermedad de Crohn, la úlcera péptica inducida por *Helicobacter pylori*, el rechazo agudo al alotrasplante de riñón, los abortos recurrentes no explicados. Por estas razones, las células Th1 pueden ser consideradas como responsables para las respuestas fagocíticas del huésped más que simplemente responsables de la inmunidad mediada por células.

Los LT Th2 son células que son inducidas potentemente por la presencia de IL-4 a partir de LT CD4<sup>+</sup> indiferenciadas producen IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13. La principal función de LT Th2 es la activación y expansión clonal de los LB y la producción de inmunoglobulinas, en especial de isotipo IgM, IgA e IgE. La IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 son factores de crecimiento para LB,

en tanto, la IL-10 inhibe la activación de los macrófagos. Además, los LT Th2 participan en el cambio de clase de inmunoglobulina hacia IgE, la cual cobra especial importancia en procesos alérgicos y en la inmunidad frente a parásitos. A su vez, los Th2, secretan en primer lugar IL-4, IL-5 e IL-13, cuya principal función es la maduración y activación de mastocitos y eosinófilos, mientras que inhibe la activación del macrófago.

Los Th2 son los responsables de la defensa frente a helmintos artrópodos y reacciones alérgicas, debido a que sus citoquinas activan a eosinófilos y mastocitos, a su vez, la IL-4, IL-5 e IL-13 también estimulan la producción de IgE por las células plasmáticas. Estas dos funciones de aparente discordancia, son complementarias, ya que los eosinófilos y mastocitos reconocen a los helmintos que se encuentren recubiertos por IgE. Las respuestas alérgicas específicas Th2 predominan en el síndrome de Omenn, la Fibrosis pulmonar idiopática, la esclerosis sistémica progresiva y juegan un papel en la rápida evolución de la infección por VIH (SIDA).

Las células Th2 no solamente nos dan óptima ayuda en las respuestas inmunes humorales, que incluyen los cambios o “switching” de los isotipos IgE e IgG1, sino que también están involucradas en la inmunidad mucosa, a través de la producción de factores de crecimiento y diferenciación de mastocitos y eosinófilos. Además, algunas citoquinas derivadas de Th2, como IL-4, IL-10 e IL-13 inhiben muchas funciones de los macrófagos. Así los LT Th2 pueden ser considerados como responsables para las respuestas del huésped independientes de fagocitosis.

Sin embargo, Th1 y Th2 no sólo presentan estos patrones de citoquinas, que más bien son formas fuertemente polarizadas de expresión, sino que también se dan formas mucho más heterogéneas de respuestas efectoras de LT. Así, los LT que expresan citoquinas de ambos patrones se les ha designado como Th0, estas usualmente median efectos intermedios, dependientes de la tasa de linfocinas producidas y de la naturaleza de las células que responden.

Las células Th0 probablemente representan una población heterogénea de células efectoras parcialmente diferenciada, formadas por grupos discretos los que pueden secretar tanto citoquinas Th1 como Th2. Las respuestas por citoquinas como efectoras pueden ser mixtas o pueden inducir a promover la diferenciación por la vía Th1 o Th2 bajo la influencia de señales recibidas del ambiente.

En el presente, la mayoría de autores definen como Th2 o Th2-like a LT CD4+ que se han diferenciado y producen IL-4 pero no IFN- $\gamma$  y como Th1 o Th1-like a LT CD4+ que producen IFN- $\gamma$  pero no IL-4, no considerando las otras citoquinas de Th1 o Th2. Así, también se ha sugerido considerar como Th2 a LT CD4+, LT efectoras que mantienen la habilidad para producir IL-4 y como Th1 a LT CD4+ efectoras que han perdido esta habilidad. Teniendo todos estos puntos de vista en mente, el paradigma Th1/Th2 puede proveernos de un modelo útil para comprender la patogénesis de muchas condiciones pato-fisiológicas y posiblemente para el desarrollo de nuevas estrategias inmunoterapéuticas.

## **MECANISMOS RESPONSABLES PARA LA POLARIZACION DE Th1 o Th2**

Los factores responsables para la polarización de la respuesta inmune en un perfil predominante Th1 o Th2 han sido extensamente investigados. No hay duda que la evidencia sugiere que las células Th1 y Th2 no derivan de linajes distintos, sino más bien se desarrollan a partir del mismo precursor LT bajo la influencia tanto de factores del ambiente como genéticos que actúan a nivel de la presentación antigénica. Entre los factores ambientales han sido sugeridos, la ruta de

entrada del antígeno, la forma física del inmunógeno, el tipo de adyuvante, y la dosis del antígeno. Los mecanismos genéticos que concurren en el control de la diferenciación de las células Th se mantienen oscuros. La mezcla de factores medioambientales y genéticos pueden influir la diferenciación Th1/Th2 modulando principalmente: (i) un grupo de factores dependientes de contacto, (ii) la predominancia de una citoquina dada en el microambiente donde LT Th se encuentra respondiendo.

Así las LT Th vírgenes por sí solas son capaces de producir pequeñas cantidades de IL-4 desde su activación inicial, y la concentración de IL-4 que se acumula en este momento, incrementa la respuesta de la célula Th incrementando la activación linfocitaria. El efecto inducido por IL-4 domina sobre otras citoquinas, si los niveles de IL-4 encuentran el umbral necesario, la diferenciación de células Th ocurre hacia el fenotipo Th2.

En contraste a IL-4, la producción temprana de IL-2, IL-18, e IFNs favorece el desarrollo de Th1. La IL-12, la cuales el agente inductor más poderoso de Th1, es principalmente producido por células dendríticas bajo la estimulación provista por señales exógenas y es aumentado tanto por la interacción de CD40L/CD40 y la presencia de IFN- $\gamma$ .

## **FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN COMPROMETIDOS EN LA POLARIZACIÓN DE Th1/Th2**

Los mecanismos moleculares por los cuales IL-4 e IL-12 promueven el desarrollo de las LT Th vírgenes a LT efectoras Th1 o Th2 han sido también aclarados. La unión de las citoquinas a sus receptores típicamente resulta en una rápida fosforilación de la tirosina de proteínas de transducción de señal y activación de la transcripción (STATs). De estos, STAT6 parece ser activado selectivamente por IL-4 y la ausencia del gen STAT6 (STAT6 knock-out, STAT6<sup>(-/-)</sup>) produce una respuesta Th2 deficiente. Debido a esto, en estos animales las células T son incapaces de desarrollarse a células Th2 y producir IgE y la IgG1 está virtualmente abolida. Sin embargo, no hay aun evidencia directa que STAT6 trans- active al promotor de IL-4 en LT o que el lugar de STAT6 del promotor de IL-4 es requerido para promover actividad. La transcripción de STAT6 parece ser reprimida por el proto-oncogén BCL-6. Otros factores de transcripción de la familia del factor nuclear de células T activadas (NF-AT) son capaces de trans-activar al promotor de IL-4, pero ellos son expresados tanto en células Th1 como Th2 (Figura 8).

T-bet es el regulador maestro de las células Th1, fomentando la expresión de IFN- $\gamma$ . T-bet puede ser activado por NF-AT y NF- $\kappa\beta$  junto con STAT1, transductor de IFN, o por sí mismo, formando un ciclo de autoinducción. Por otro lado, GATA-3 es el regulador maestro de las células Th 2. GATA-3 es inducido por STAT6, el transductor de IL-4. GATA-3 también está asociado con la elección de linaje a nivel del timo, está especialmente expresado en la población transicional LT CD4<sup>+</sup> a LT CD8débil<sup>+</sup>. La sobreexpresión de esta proteína en el timo fetal favorece la polarización hacia LT CD4<sup>+</sup>, mientras que su eliminación favorece la diferenciación a CD8<sup>+</sup>.

## **CONSECUENCIAS FISIOPATOLÓGICAS DE LA POLARIZACIÓN Th1 o Th2**

Numerosos modelos animales como algunos estudios en humanos han revelado que la habilidad del huésped para erradicar efectivamente un organismo invasor depende de la respuesta inmune efectora específica ejecutada. En general, LT Th1 son más adecuadas para proteger contra parásitos intracelulares mientras que los parásitos extracelulares son mejor atacados por una



combinación de citoquinas tipo Th2 y Th1. La reacción óptima contra parásitos metazoarios es dada por células Th2, las cuales también inhiben el desarrollo de células Th1 y actividad de macrófagos, evitando así la tentativa de destruir grandes parásitos a través de la respuesta Th1 y de macrófagos, la cual puede ser dañina para el huésped. Obviamente hay varias excepciones al paradigma Th1/Th2 pero esto no cuestiona en general su validez.

## **TOLERANCIA DEL TRASPLANTE FETAL**

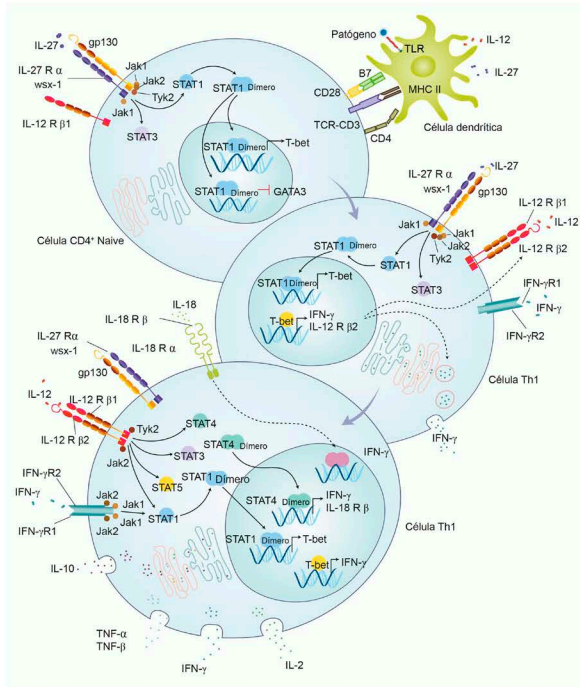
Parece que el mecanismo efector Th1 dependiente, como la inmunidad mediada por células y la actividad de LT citotóxicos, juegan un papel central en el rechazo agudo del alotrasplante, considerando la producción de citoquinas de tipo Th2 puede ser central en la inducción del mantenimiento de la tolerancia al alotrasplante. Los embriones no son rechazados por el sistema inmune materno a pesar de la presencia de antígenos paternos del sistema MHC. Esta aparente paradoja puede ser por lo menos parcialmente explicada por el cambio a Th2 a nivel de la interfase materno-fetal, permitiendo la supervivencia fetal inhibiendo las respuestas Th1.

En efecto, las clonas de células LT CD4+ y LT CD8+ generadas por la decidua de mujeres que sufren abortos recurrentes inexplicables, mostraron producción significativamente reducida de IL-4 e IL-10, comparado con aquellas producidas por la decidua de mujeres con aborto voluntario. Es interesante que las concentraciones de progesterona presentes en la interfase materno-fetal, favorezcan el desarrollo de LT humanas productoras de citoquinas de Th2 y factor inhibidor de leucemia (LIF), cuya producción es mejorada por citoquinas de Th 2, IL-4, IL-10 e IL-13. Así, parece que la progesterona media la producción tanto de citoquinas Th2 (la cual evita que el feto sea rechazado por inhibición de respuestas Th1) y LIF (una citoquina esencial para la implantación del embrión), contribuye al desarrollo y mantiene el éxito del embarazo.

## **INMUNODEFICIENCIAS**

El síndrome de Omenn es una rara y severa inmunodeficiencia, caracterizada por hipereosinofilia e incremento de la IgE sérica. Un gran número de LT de estos pacientes mostró un claro perfil Th2. En contraste, las células LT CD4+ circulantes de niños con agammaglobulinemia de Bruton prevalentemente se desarrollan a efectores Th1.

Durante la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), las respuestas tienen una tendencia a moverse hacia la diferenciación Th2, y por lo tanto la inhibición de Th1, lo cual puede contribuir a la pérdida del control del sistema inmune sobre la infección por el VIH, resultando en progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Aunque no hay evidencia que sustente una masiva alteración general hacia un patrón Th2, en individuos infectados por VIH, la replicación del VIH fue alta, y esto permitió el establecimiento de clonas Th2 más que Th1.



**Fig 8.** Representación de la vía de diferenciación Th1. Los PRRs coestimulan a LT virgen quien a su vez se activa y promueve la transcripción de factores, secreción de moléculas y la expresión de algunos marcadores de superficie de la célula, iniciando así la diferenciación Th1.

**TUMORES**

Aunque los mecanismos de las respuestas antitumorales son muy complejos, los datos recientes sugieren un papel central de las células T CD4+. En este contexto, las respuestas orientadas a Th2 no promueven actividad tumoricida mediada por células, y parecen además contribuir a la ineficacia de la respuesta antitumoral, esto ha sido sustentado por la observación de algunos agentes quimioterapéuticos que pueden ejercer su actividad benéfica por cambio del patrón de citoquinas alrededor de una lesión tumoral de Th2 a Th1.

**ROL DE LAS CÉLULAS TH 9 EN LA INMUNIDAD CELULAR**

Las células Th9 son un subconjunto de las LT CD4+ que producen altos niveles de IL-9 e IL-10, y poseen similitudes con las células Th2. Se ha observado su participación en las respuestas intestinales contra helmintos, así como en respuestas pro-inflamatorias, en un amplio espectro de enfermedades autoinmunes y de la inflamación alérgica. Las células Th9 producen principalmente IL-9 que se describió originalmente como una citoquina derivada de las células del tipo Th2 y así mismo como un factor de crecimiento de los mastocitos, contribuyendo a la respuesta alérgica mediada por células cebadas aumentando su expresión del receptor de alta afinidad de la IgE sobre la misma. La IL-9 es sinérgica con IL-4 para incrementar la producción de IgE y con la IL-5 para aumentar la producción de eosinófilos. Además, la IL-9 puede conducir a la disminución de la producción de IL-12 y limitar la capacidad de las CPA para inducir una respuesta inmune tipo Th1. Actualmente varios estudios muestran su participación en la patología e inflamación “Th2-like”, teniendo en cuenta que su regulación es diferente de las citoquinas Th2, como IL-4, IL-5 e IL-13.

Un trabajo del grupo Stockinger muestra que TGF- $\beta$ , una citoquina que influye en el desenvolvimiento de Th17 y Treg, también es crucial en la reprogramación de Th2 para el fenotipo Th9. Así mismo en la presencia de IL-4, LT CD4<sup>+</sup> se diferencia en célula Th2, en cuanto en la presencia de TGF- $\beta$  e IL-4, esta célula se diferencia en Th9. La deficiencia de IL-25 resulta en una reducción de IL-9 y atenúa las respuestas alérgicas, estableciendo así una función reguladora de la expresión de IL-9.

Recientemente, se reportaron dos factores de transcripción que se unen directamente al gen de la IL-9 y que se requieren para el desarrollo de células secretoras de esta citoquina. El factor de transcripción PU-1 que induce al fenotipo Th9 tanto para prevenir la producción de citoquinas Th2 e inducir la producción de IL-9. El PU-1 es un factor de transcripción de la familia ETS conocido por presentar efectos de supresión sobre la producción de citoquinas Th 2. La expresión ectópica de PU-1 no sólo suprime las citoquinas Th2, sino que induce la producción de IL-9. Las LT deficientes para PU-1 tienen una producción de IL-9 altamente disminuida comparada con las células de tipo salvaje cultivadas en presencia de TGF- $\beta$ . PU.1 también es importante para la producción de IL-9 por LT humanas ya que experimentos con ARN de interferencia (ARNi) específico para PU-1 muestran una producción deficiente de IL-9 en células T humanas.

## ROL DE LAS CÉLULAS Th17 EN LA INMUNIDAD CELULAR

Además de Th1, Th2 y Th9, se puede identificar a Th17, que son LT CD4<sup>+</sup> cuya función es relevante en la fisiología del sistema inmune y en distintas patologías, principalmente de carácter autoinmune. El nombre de este subgrupo linfoide se da puesto que la citoquina que liberan es la IL-17A, sin embargo, también secreta IL-17F, IL21 e IL-22, todas estas cumpliendo roles inmunológicos. Para poder diferenciar de Th0 a Th17, los LT vírgenes deberán de encontrarse en un entorno con factores de diferenciación como TGF- $\beta$ , IL-6 e IL-21. Este entorno de factores de diferenciación estimulará la transcripción de ROR- $\gamma\delta$ . Las citoquinas liberadas por Th17 están involucradas en la protección contra hongos y parásitos y participan en patologías autoinmunes y procesos inflamatorios.

La IL-17A se encuentra involucrada en distintas patologías inflamatorias tales como la psoriasis, artritis reumatoidea y artrosis. Esta citoquina estimula la secreción de IL proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , en distintos modelos autoinmunes se ha demostrado que inhibiendo su producción se ha mejorado el daño tisular. Asimismo, en distintos tipos de cáncer se ha demostrado que a nivel de médula ósea ocurre un aumento en la secreción de TGF- $\beta$ , IL-6; por lo que se ha observado niveles medulares y séricos elevados de IL-17 y por ende de Th17 se han observado. Esta interleuquina influye la expresión de genes de distintas células; a nivel de macrófagos induce la expresión de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  e IL-6, a nivel de fibroblastos y células epiteliales estimula la producción de quimioquinas y, además, fomenta la producción de metalo-proteasas que influyen en la remodelación de tejidos.

A nivel de alergias, las IL-17 secretan TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-6 y CXCL1, 2 y 8; por lo que la presencia de estas células en procesos de alergia es notoria, ya que estas citoquinas son clave en procesos inflamatorios agudos. Al encontrarse en grandes números en casos de alergia y ataques de asma agudos, la Th17 sería responsables de reclutar un número considerable de neutrófilos principalmente (Figura 9).

La IL-21 presenta actividades pleiotrópicas sobre la proliferación y respuesta celular puesto que sus receptores se encuentran en distintos grupos leucocitarios como LT, LB, células NK y DC.

Esta interleuquina influye sobre la producción de las inmunoglobulinas al mediar la proliferación de los LB en los centros germinales.

Adicionalmente, ROR- $\gamma\delta$  es el regulador maestro de las células Th17 e induce IL-17 y a IL-21. ROR-  $\gamma\delta$  es inducido por STAT3 y por el transductor de IL-1. También es inducido por bajas concentraciones de TGF- $\beta$ , pero concentraciones altas de éste lo inhiben. Aunque no es claro si es directamente o indirectamente a través de Foxp3. ROR- $\alpha$  también es capaz de inducir IL-17 aunque en menor medida que ROR-  $\gamma\delta$ . Así también IL-6, IL-21, e IL-23 son todas citoquinas pro-inflamatorias que señalizan por medio de STAT3, que es indispensable para la inducción de IL-17 e IL-23R. Otro factor que interviene en la diferenciación de las células Th17 es el receptor de hidrocarburos de arilo (AHR), el cual parece participar en la regulación de IL-22.

Tradicionalmente las células Th1, Th2, Th17 y Treg son consideradas distintos linajes, sin embargo, estudios recientes ponen esto en duda. El estudio de las células Th empezó con la caracterización de las células productoras de IFN- $\gamma$  (Th1) y las productoras de IL-4 (Th2). Este modelo fue cuestionado con el descubrimiento de que se podía inducir la diferenciación de LT reguladoras o Tregs. Posteriormente se definió aun otro linaje, células productoras de IL-17 (Th17).

Desde entonces se ha continuado con el descubrimiento de posibles linajes con patrones de citoquinas característicos. Ejemplos de esto son las células Thf implicadas en la producción de anticuerpos, estas se caracterizan por expresar el represor transcripcional Bcl6 y producir IL-21. Además de estos subtipos se han caracterizado una serie de células Th con patrones de citoquinas únicos. Las células Th2 pueden producir IL-9 en presencia de TGF- $\beta$ , pero también pueden hacerlo Th17. Es común que las células Th17 produzcan IL-17 e IFN- $\gamma$ , sobre todo *in vivo*. Las células Th17 producen IL-22, pero se ha caracterizado células que producen IL-22 y no IL-17. Incluso se han reportado células productoras de IL-4 en ratón que adquieren la capacidad de producir IFN- $\gamma$  al ser transferidas a otros ratones. La expresión de los factores transcripcionales en las células Th no está fija, lo cual afecta su diferenciación al parecer la expresión transitiva de Foxp3 es un efecto común. También se han detectado células que expresan Foxp3 y T-bet o Foxp3 y ROR-  $\gamma\delta$ , aunque esto último podría deberse a la acción competitiva entre estos dos factores.

La mayoría de los estudios de diferenciación de células Th son realizados *in vitro* y las células son estimuladas durante un largo tiempo; por ende, es cuestionable si los mismos patrones de diferenciación que vemos *in vitro* son reproducibles *in vivo*, dado que las muestras *in vivo* muestran gran heterogeneidad y es difícil separar las células para determinar sus patrones de expresión de citoquinas y factores transcripcionales.

Recientemente, se han descrito diferentes formas de plasticidad entre los linajes de células Th; dado que la transición entre células Treg y Th17 depende del entorno inflamatorio, porque Foxp3 es inhibido por las citoquinas inflamatorias. Es posible polarizar las células Th17 en células Th1 en presencia de IFN- $\gamma$  e IL-12. Se puede promover un estado híbrido Th1 – Th2 al exponer a células Th2 a IFN- $\gamma$  e IL-12; sin embargo, no se han observado algunas transiciones, como de Th2 a Th17 o Treg. La estabilidad de las células es mantenida gracias a modificaciones epigenéticas y loops de autoinducción.

## IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

El paradigma Th1/Th2 no solamente nos permite una mejor comprensión de los principales mecanismos comprometidos en la protección y patogénesis de muchas enfermedades

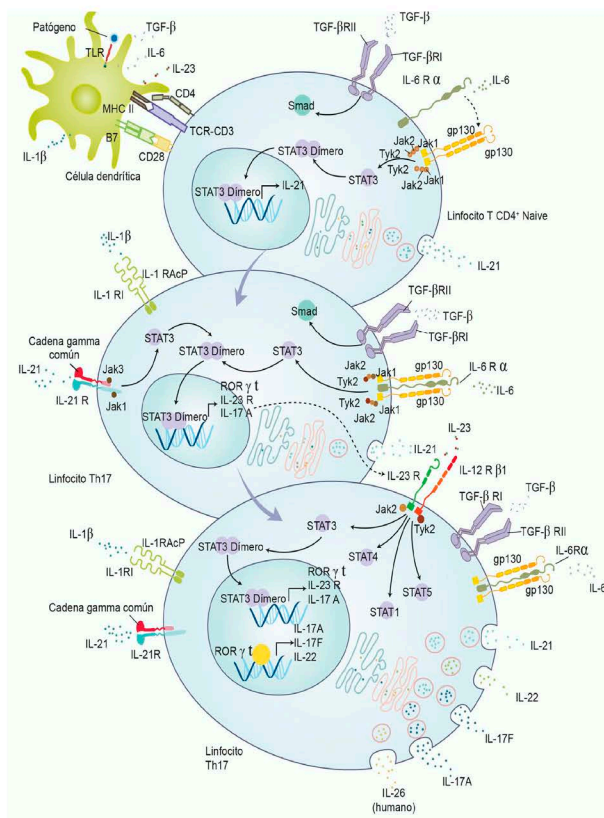


inmunopáticas, sino que también nos provee de las bases para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. La comprensión fina de los eventos que ocurren como consecuencia del encuentro entre el antígeno y el acervo genético del huésped, permite hacer hipótesis para nuevas aproximaciones terapéuticas no solamente para el control de las enfermedades infecciosas, sino también para la manipulación de las reacciones inmunopatológicas.

## IMPLICACIONES EN ODONTOLOGÍA

Estudios en granulomas periapicales demuestran que el equilibrio entre mediadores pro y anti-inflamatorios determina su naturaleza estable o progresiva, modulando el equilibrio del factor osteoclastogénico RANKL y su antagonista OPG. Sin embargo, las redes de citoquinas que funcionan en el desarrollo de lesiones periapicales son absolutamente más complejas que lo que sugiere el paradigma favorable-contra de los mediadores antiinflamatorios simples.

Un estudio ha mostrado que existe un patrón de expresión de citoquinas de los marcadores de Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Thf, TR1 y Tregs en granulomas periapicales humanos. La expresión de todas las citoquinas era más alta en los granulomas que en muestras del control. Los niveles del mRNA de TNF- $\alpha$ , de IFN- $\gamma$ , de IL-17A y de IL-21 eran perceptiblemente más altos en granulomas activos, mientras que en lesiones inactivas los niveles de la expresión de IL-4, de IL-9, de IL-10, de IL-22 y de Foxp3 eran más altos.



**Fig 9.** Representación de la vía de diferenciación Th 17. Los PRRs coestimulan a LT virgen quien a su vez se activa y promueve la transcripción de factores, secreción de moléculas y la expresión de algunos marcadores de superficie de la célula, iniciando así la diferenciación Th1 7.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Berger A. Science commentary: Th1 and Th2 responses: what are they?. *BMJ*. 2000;321(7258):424-424.
2. Mueller D. T cells: A proliferation of costimulatory molecules. *Curr Biol*. 2000;10(6):R227-R230.
3. Schulze-Koops H, Kalden J. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheum*. 2001;15(5):677-91.
4. Murata Y, Shimamura T, Hamuro J. The polarization of Th1/Th2 balance is dependent on the intracellular thiol redox status of macrophages due to the distinctive cytokine production. *Int Immunol*. 2002;14(2):201-12.
5. Kidd P. Th1/Th2 Balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev*. 2003;8(3):223-46.
6. Seder R, Ahmed R. Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation. *Nature Immunol*. 2003;4(9):835-42.
7. Chess L. The Birth of Functionally Distinct T Cell Subsets. *J Immunol*. 2006;176(7):3859-60.
8. Schmidt-Weber C, Akdis M, Akdis C. TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):247-54.
9. Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, Helmby H, Westendorf A, Buer J, Martin B, Wilhelm C, Stockinger B. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol*. 2008;9(12):1341-6.
10. Mosser D, Edwards J. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Rev Immunol*. 2008;8(12):958-69.
11. Classen A, Lloberas J, Celada A. Macrophage Activation: Classical vs. Alternative. *Methods Mol Biol*. 2009;531:29-43. doi: 10.1007/978-1-59745-396-7\_3.
12. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest*. 2009;119(12):3573-85.
13. Mogensen T. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(2):240-73.
14. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo V. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27(1):485-517.
15. Serrano Hernández A. Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide. *Reumatología Clínica*. 2009;5:1-5.
16. Zhang S, Zhang H, Zhao J. The role of CD4 T cell help for CD8 CTL activation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;384(4):405-8.
17. Angkasekwinai P, Chang S, Thapa M, Watarai H, Dong C. Regulation of IL-9 expression by IL-25 signaling. *Nature Immunol*. 2010;11(3):250-256.
18. Chang H, Sehra S, Goswami R, Yao W, Yu Q, Stritesky G et al. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation. *Nature Immunol*. 2010;11(6):527-34.
19. Gordon S, Martinez F. Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions. *Immunity*. 2010;32(5):593-604.
20. Koretzky G. Multiple Roles of CD4 and CD8 in T Cell Activation. *J Immunol*. 2010;185(5):2643-4.
21. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):601-10.
22. Jaramillo F, Gómez L, Anaya J. Células T reguladoras, infección y autoinmunidad: implicaciones en terapéutica. *Infeccion*. 2011;10(3):178-85.
23. Goswami R, Kaplan M. A Brief History of IL-9. *J Immunology*. 2011;186(6):3283-8.
24. Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature Rev Immunol*. 2012;12(3):180-90.
25. Luckheeram R, Zhou R, Verma A, Xia B. CD4+T Cells: Differentiation and Functions. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:1-12.
26. Sallusto F, Zielinski C, Lanzavecchia A. Human Th17 subsets. *Eur J Immunology*. 2012;42(9):2215-20.
27. Xie A, Dale Buras E, Xia J, Chen W. The Emerging Role of Interleukin-21 in Transplantation. *J Clin Cell Immunol*. 2012 Aug 24; Suppl 9(2): 1-7.
28. Chen L, Flies D. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nature Rev Immunol* 2013;13(4):227-42.
29. Kaplan M. Th9 cells: differentiation and disease. *Immunol Rev*. 2013;252(1):104-15.
30. Chen W, Wu J, Xie A. Cytokine regulation of immune tolerance. *Burns & Trauma*. 2014;2(1):11.
31. Kirkham B, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*. 2014;141(2):133-142.
32. Murray P, Allen J, Biswas S, Fisher E, Gilroy D, Goerdts S et al. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14-20.
33. Araujo-Pires A, Franciscconi C, Biguetti C, Cavalla F, Aranha A, Letra A et al. Simultaneous analysis of T helper subsets (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22, Tfh, Tr1 and Tregs) markers expression in periapical lesions reveals multiple cytokine clusters accountable for lesions activity and inactivity status. *J Applied Oral Sci*. 2014;22(4):336-46.
34. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):626-635.
35. Gasteiger G, D'Oswaldo A, Schubert D, Weber A, Bruscia E, Hartl D. Cellular Innate Immunity: An Old Game with New Players. *J Innate Immunity*. 2016;9(2):111-25.
36. Arnett B. Activation of CD4 and CD8 T cell receptors and regulatory T cells in response to human proteins. *Peer J*. 2018;6:e4462.