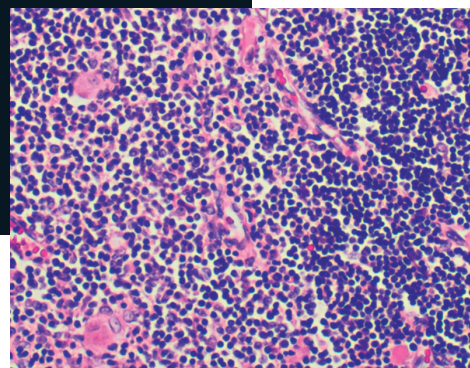


Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad

Francisco Raúl Chávez Sánchez^a, Marcela Rojas-Lemus^b, Teresa I. Fortoul van der Goes^b, Eda Patricia Tenorio Zumárraga^a



Fotos otorgadas por los autores

Resumen

Las células T reguladoras (Treg) son mediadoras fundamentales de la respuesta inmune, cuentan con una serie de mecanismos supresores que les permite controlar tanto clonas autorreactivas como linfocitos T convencionales. Si bien esta población corresponde únicamente al 5-10% de las células CD4⁺, su ausencia se ha relacionado con el desarrollo de patologías autoinmunes, condiciones proinflamatorias e incluso con abortos. Las células Treg pueden originarse tanto en el timo como en la periferia, sin embargo, aquellas originadas en el timo se caracterizan por su fenotipo estable y por su capacidad para reconocer autoantígenos. El objetivo de esta revisión es ofrecer al lector una visión general de las características de las células Treg así como su importancia en el

contexto de diversas patologías; nos enfocaremos especialmente en los mecanismos y moléculas involucradas en la ontogenia de las células Treg de origen tímico.

Palabras clave: Autoinmunidad, tolerancia, timo, linfocitos T CD4 Foxp3.

Thymic regulatory T cells: origins, role and their importance in illness and health

Abstract

Regulatory T cells (Tregs) are key mediators of the immune response; they have a collection of suppressive mechanisms that allow them to control both, self-reactive lymphocytes and conventional T cell clones. Although this population corresponds only to 5-10% of the CD4 T cells compartment, their absence has been related to the development of autoimmunity, the worsening of proinflammatory conditions and even abortions. Tregs can originate at the thymus or the periphery, however thymic Tregs are characterized by their stable phenotype and their capacity to recognize auto-antigens. In this review, we aim to provide a general understanding of the characteristics of Tregs and their importance within pathologies with a special focus on thymic Tregs; we offer

^a Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

^b Departamento de Biología Celular y Tisular. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

Correspondencia: Eda Patricia Tenorio Zumárraga.

Correo electrónico: ep.tenorio@unam.mx

Recibido: 05-abril-2017. Aceptado: 12-mayo-2017.

herein a general picture of T cell ontogeny emphasizing the mechanisms and molecules involved in Treg generation.

Key words: Autoimmunity, tolerance, thymus, CD4 T lymphocytes Foxp3.

INTRODUCCIÓN

El timo es el órgano linfoide primario donde se lleva a cabo la maduración y diferenciación de los linfocitos T. Al igual que en la médula ósea, los procesos de maduración en el timo permiten, por un lado, que salgan a la circulación linfocitos inmunocompetentes, y por el otro que se elimine la mayor parte de las clonas autorreactivas. El proceso de eliminación de estas últimas en órganos linfoides primarios se conoce como *tolerancia central*, y si bien, la mayor parte de las células autorreactivas son eliminadas, algunas llegan a salir a la circulación y eventualmente podrían montar una respuesta de tipo autoinmune a nivel periférico. Existen diversos mecanismos adicionales para eliminar o contener a las células autorreactivas que llegaron a la periferia, uno crucial es la presencia de distintas poblaciones de células reguladoras que tienen la capacidad de suprimir clonas potencialmente peligrosas. Desde la década de los sesenta se demostró la presencia de células con efecto supresor, pero a pesar de la evidencia de su efecto biológico, la imposibilidad de establecer su fenotipo hizo que el interés por éstas decayera.

Es hasta 1995 que Sakaguchi y cols. definieron fenotípicamente y caracterizaron una población de linfocitos T con actividad supresora¹; a partir de entonces se han identificado otras poblaciones, no sólo de células T reguladoras (Treg), sino también de linfocitos B, que se diferencian en la periferia de acuerdo con cada microambiente. La población de linfocitos T supresores que describió Sakaguchi, a comparación de otras poblaciones reguladoras, puede distinguirse tanto en el timo como en la periferia, lo que las ubica en un contexto de capital importancia. En este trabajo nos enfocaremos en las células Treg que se diferencian en el timo; cabe recordar que en este órgano se diferencian también otras poblaciones de linfocitos T, y por lo tanto no debemos olvidar contextualizar la información en

El timo se encuentra localizado en el mediastino superior y anterior, formado por 2 lóbulos conectados por la línea media, rodeado por una capa de tejido conjuntivo que forma la cápsula, que emite ramificaciones que no llegan a fusionarse, pero que limita a los lobulillos (estructuras que están comunicadas entre sí). En el tejido conjuntivo que forma la cápsula, como las trabéculas, se encuentran los vasos sanguíneos y linfáticos y la inervación del órgano.

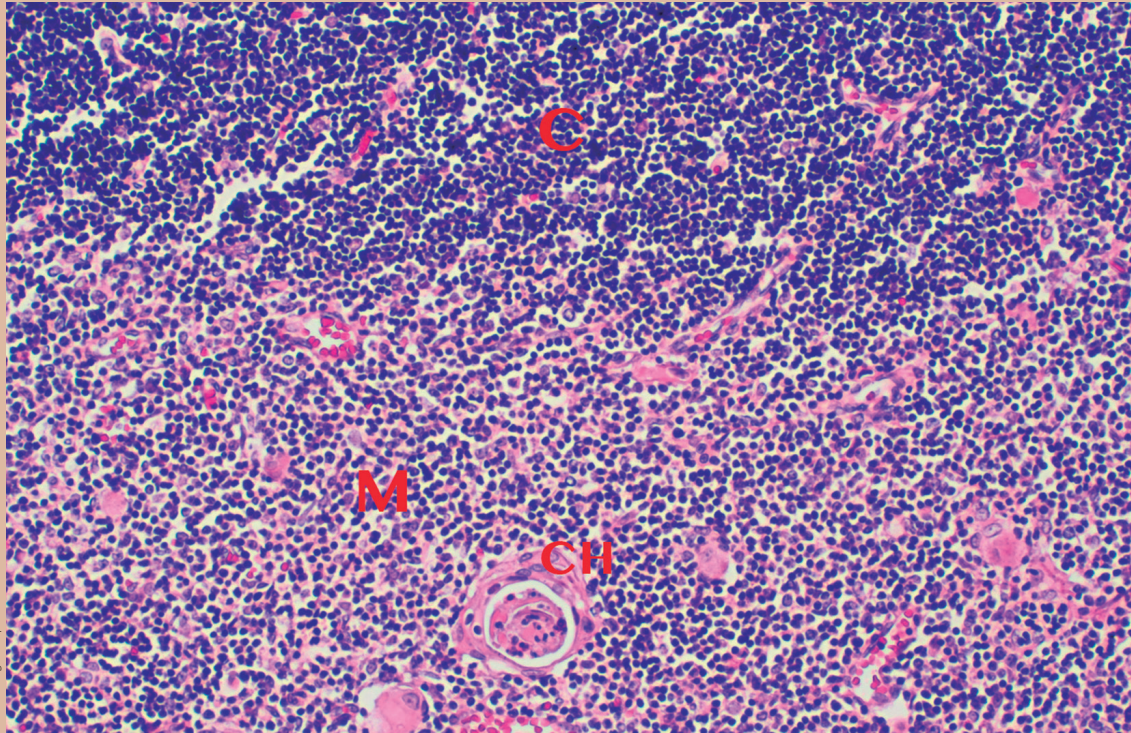
relación con todas las poblaciones de linfocitos T sujetas a los diversos procesos de *educación tímica*.

Actualmente hay un interés creciente por el estudio de estas células T reguladoras, no solo para dilucidar los diversos mecanismos supresores que ejercen sobre otras células, particularmente aquellas con reactividad autoinmune, sino también por el papel que juegan en diversas patologías. Por ejemplo, se ha demostrado que además de controlar la respuesta autoinmune, también participan en el control de la respuesta inflamatoria aguda y crónica, así como en enfermedades alérgicas e infecciosas. Esta versatilidad y la capacidad moduladora que se han hecho evidentes por el creciente número de trabajos enfocados al estudio de las células T reguladoras motivaron el interés de la presente revisión.

CONTEXTO MORFOLÓGICO

El timo se encuentra localizado en el mediastino superior y anterior, formado por 2 lóbulos conectados por la línea media, rodeado por una capa de tejido conjuntivo que forma la cápsula, que emite ramificaciones que no llegan a fusionarse, pero que limita a los lobulillos (estructuras que están comunicadas entre sí). En el tejido conjuntivo que forma la cápsula, como las trabéculas, se encuentran los vasos sanguíneos y linfáticos y la inervación del órgano.

Cada lobulillo está poblado por linfocitos T en diferentes estadios de maduración, células a las que se les conoce como timocitos. En cada lobulillo identificamos una zona densamente poblada por



Fotos otorgadas por los autores

Figura 1. Corte histológico del timo en el que se observa la corteza (C) y la médula (M). Se aprecia en la médula un corpúsculo de Hassall (CH), formado por varias células aplanadas y organizadas de manera concéntrica. (400 X)(H.E.).

timocitos en la periferia, la corteza, y otra menos poblada, la médula. Esta distribución también sugiere el flujo de maduración de los timocitos, que va de los menos diferenciados en la corteza a los más diferenciados en la médula. Otras células que se observan son las dendríticas, los macrófagos y los seis tipos de células epiteliales no linfocíticas,² entre ellas, las células epiteliales de la corteza que producen IL-7, una citocina muy importante durante las etapas tempranas del desarrollo de los linfocitos T.

En la médula tímica existe otro tipo de células epiteloides llamadas *células epiteloides medulares* (TMC), cuya importancia radica en su capacidad de presentar antígenos propios a los linfocitos T en desarrollo, lo que da lugar a la eliminación de células autorreactivas. Esto constituye uno de los mecanismos más importantes de tolerancia a lo propio y evita que linfocitos T potencialmente autoinmunes salgan a la circulación. Un marcador histológico distintivo de la médula tímica es la presencia de

las células epiteliales de tipo VI o corpúsculos de Hassall, de los que se sabe que producen grandes cantidades de queratina (**figura 1**)².

El timo inicia su desarrollo embrionario a las 4 semanas, a partir de las III y IV bolsas branquiales. A las 8 semanas, empieza a ser colonizado por las células precursoras de los timocitos, las cuales migran al timo gracias a la quimiocina CCL25, ligando del receptor CCR9 expresado en la superficie de dichas células³.

MADURACIÓN DE LOS TIMOCITOS

Los timocitos se encuentran expuestos a diversos microambientes que proveen las señales necesarias para su desarrollo desde el momento en que ingresan al timo y a lo largo de su desplazamiento desde la corteza hasta la médula tímica. En la corteza tímica se dan los rearrreglos de los segmentos génicos que contienen la información que darán lugar al receptor para antígeno del linfocito T (TcR), ya sea

del tipo $\gamma\delta$ o del tipo $\alpha\beta$. También aquí comienza la expresión de las cadenas que forman al CD3 asociado a las cadenas ζ (CD247), así como la de los correceptores CD4 y CD8, que posteriormente definirán el desarrollo de los linfocitos T hacia cooperadores o citotóxicos respectivamente.

El proceso de maduración de los linfocitos T es complejo y requiere el seguimiento de una serie de pasos con un orden preciso de reordenamiento génico y de expresión de diversas moléculas que da como resultado la definición de diversos estadios. Cuando los timocitos ingresan a la corteza tímica no expresan en su superficie el TcR, CD3, cadenas ζ , CD4 ni CD8; debido a la ausencia de expresión de estas 2 últimas moléculas, se les denomina *dobles negativas* (DN). Una vez en la corteza, los timocitos expresan ya tanto el TcR como CD4 y CD8 simultáneamente, por lo que se les denomina células *dobles positivas* (DP); este estadio de maduración es conocido como *pro-linfocito T*, y es esencial para la selección positiva.

Selección positiva

En este proceso de educación tímica, los timocitos DP (CD4⁺ / CD8⁺) interactúan con las moléculas del MHC de clase I y II, que se expresan en las células epiteliales de la corteza tímica con el objetivo de seleccionar a los linfocitos T que reconozcan al MHC propio. En esta etapa, el suceso crítico es que el TcR reconozca a las moléculas del MHC, tanto clase I como clase II con la intensidad correcta. El reconocimiento será exitoso en función de la avidéz del TcR por la molécula del MHC, ya que tanto las interacciones con alta como con baja avidéz darán como resultado la eliminación de esos timocitos, y serán únicamente exitosos aquellos que hayan mostrado una avidéz intermedia, asegurando así la eficacia del reconocimiento de los linfocitos T a las moléculas del MHC propias⁴.

Selección negativa

Durante la selección negativa, los timocitos migran hacia el centro del timo con ayuda de la expresión del receptor para quimiocina CCR7, esta selección ocurre en la región de la corteza tímica próxima a la unión corticomedular, en la propia región cor-

En la médula tímica existen células epiteloides medulares (TMC), cuya importancia radica en su capacidad de presentar antígenos propios a los linfocitos T en desarrollo, lo que da lugar a la eliminación de células autorreactivas. Esto constituye uno de los mecanismos más importantes de tolerancia a lo propio y evita que linfocitos T potencialmente autoinmunes salgan a la circulación. Un marcador histológico distintivo de la médula tímica es la presencia de las células epiteliales de tipo VI o corpúsculos de Hassall, de los que se sabe que producen grandes cantidades de queratina.

ticomedular y en la médula tímica⁵. Una vez en la zona, los linfocitos dobles positivos son sometidos a la presentación de antígenos propios en el contexto de las moléculas del MHC clases I y II, de tal manera que aquellos linfocitos que reconozcan con gran avidéz a los autoantígenos son eliminados por apoptosis. Si bien este proceso de selección negativa se da para la mayor parte de los linfocitos T DP que tienen una alta afinidad por el complejo MHC/ autoantígeno y que son, por ende potencialmente autorreactivos, existe una pequeña fracción de estas células que no son eliminadas y se diferencian a una subpoblación con características fenotípicas y funcionales de células supresoras, llamadas células T reguladoras.

El proceso de selección negativa se debe a la presentación de numerosos antígenos propios en el timo; por años, la manera en que dichos antígenos llegaban al timo para ser presentados fue una gran interrogante, ya que muchos de ellos son característicos de otros tejidos. Se planteó la posibilidad de que células presentadoras de antígeno periféricas migraran al timo acarreando y presentando estos antígenos a los timocitos, pero esta explicación no aseguraba que hubiera una presentación de todos los antígenos del organismo, por lo que esta teoría se descartó como el mecanismo responsable. Posteriormente se demostró que son las mismas

células epiteliales de la médula tímica las que presentan antígenos de otros tejidos, lo que llevó a la siguiente pregunta: ¿Cómo las células epiteliales de la médula tímica presentan esta gran variedad de antígenos? La respuesta fue dada por la demostración de la expresión de una molécula reguladora de la transcripción denominada regulador autoinmune (AIRE, *autoimmune regulator*), que les permite a las células epiteliales de la médula tímica expresar y presentar estos autoantígenos llamados ectópicos. El descubrimiento de mutaciones en el gen AIRE hizo evidente su importante papel en la eliminación de clonas autorreactivas, pues éstas dan lugar a un “síndrome autoinmune poliglandular”, llamado distrofia ectodérmica, candidiasis, polien-docrinopatía autoinmune (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*), acompañado de la presencia de autoanticuerpos específicos contra los tejidos endocrinos⁶.

Un mecanismo adicional de eliminación de timocitos autorreactivos está mediado por las células plasmocitoides dendríticas (pDC), que transportan antígenos propios al timo y los presentan a los timocitos que están bajo el proceso de selección negativa, de igual manera, aquellos timocitos que reconozcan antígenos propios se eliminarán por apoptosis. Las pDC expresan el receptor de quimiocina CCR9 y llegan desde la circulación al seguir a su ligando, la quimiocina CCL25 producida en el timo; estas células expresan también TLR9, una molécula que reconoce secuencias ricas en dinucleótidos de citosina y guanina no metiladas (CpG) de patógenos, cuya activación tiene como consecuencia la regulación negativa de CCR9. Así pues, si la pDC ha encontrado y procesado antígenos de patógenos, pierde su capacidad de migrar al timo⁷, de esta forma se garantiza que los timocitos capaces de reconocer antígenos de patógenos no sean eliminados, lo cual tendría consecuencias funestas para el organismo, ya que lo dejaría susceptible a posibles infecciones.

Factores de transcripción involucrados en la diferenciación de los linfocitos TCD4 y TCD8

Cabe mencionar que la selección negativa y positiva influyen también la decisión del compromiso de linaje que tomarán los linfocitos, es decir, influyen

en la direccionalidad hacia la diferenciación a CD4⁺ o a CD8⁺. Esta decisión está mediada de manera importante por la activación de diversos factores de transcripción, por ejemplo, RunX compromete al linfocito T a madurar como CD8⁺, mientras que la activación secuencial de GATA3 y ThPOK lleva a la célula a diferenciarse hacia CD4⁺. ThPOK tiene una función dual, ya que inhibe en los linfocitos CD4 la expresión de genes característicos del linaje CD8 y en los linfocitos T CD4 que se convertirán en células T reguladoras y permite la expresión del factor de transcripción FoxP3, que es miembro de la familia de factores de transcripción *forkhead* y que es el factor determinante en la diferenciación de las células T reguladoras⁸.

CÉLULAS T CD4 REGULADORAS

Como ya se mencionó, una pequeña subpoblación de linfocitos T CD4⁺ que reconoce antígenos propios durante el proceso de selección negativa, da lugar a la diferenciación de células Treg en el timo. Los linfocitos T CD4⁺ reguladores expresan en su superficie y de manera constitutiva la molécula CD25, que es la cadena alfa del receptor para IL-2, una citocina crítica para la activación y proliferación de los linfocitos T; también expresan en su superficie otras moléculas como el receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides (GITR, *glucocorticoid-induced tumour necrosis factor receptor*) y el antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4, *cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4*) o CD152, cuyo papel se relaciona con mecanismos de supresión.

Ninguno de estos constituye marcadores fenotípicos absolutos de células T reguladoras, pues todos se expresan en linfocitos convencionales en diferentes momentos posteriores a la activación, de ahí la importancia del descubrimiento de la expresión del factor de transcripción llamado FoxP3 como marcador exclusivo de las Treg.

Mutaciones en el gen que codifica para este factor dan lugar al síndrome autoinmune poliglandular y enteropatía ligada al X (IPEX)⁹; en estos casos, la mayoría de los pacientes mueren jóvenes por diabetes autoinmune. Desde el descubrimiento de Foxp3 como marcador fenotípico de esta población celular

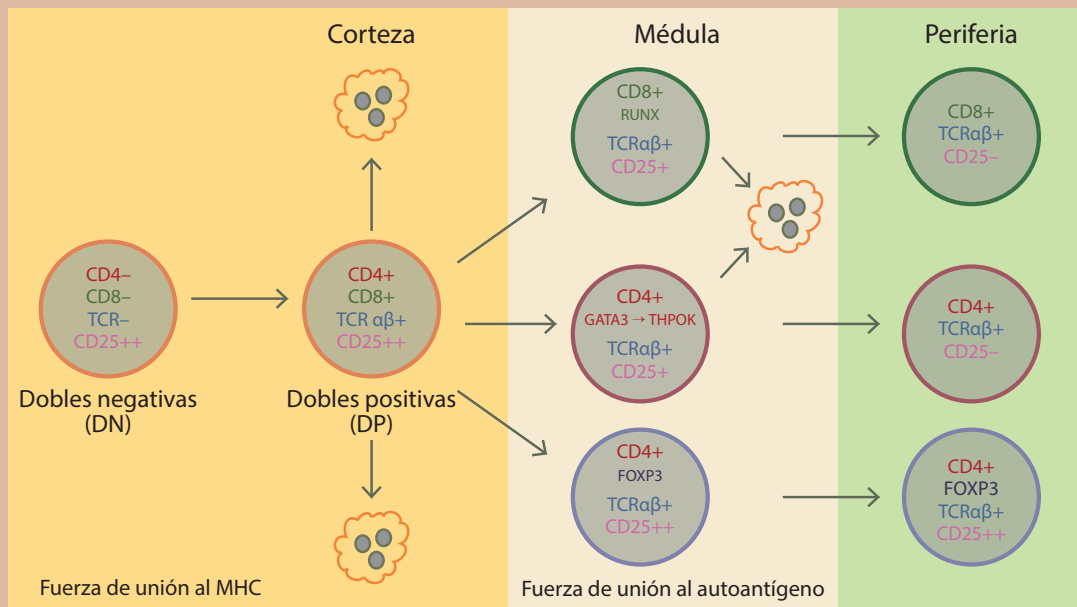


Figura 2. Visión general de la ontogenia de los linfocitos T. La selección positiva lleva a la eliminación de clones de linfocitos T incapaces de reconocer al MHC propio mientras que generalmente la selección positiva elimina a los linfocitos T que reconocen antígenos propios. La excepción son las células Treg, que se caracterizan por su capacidad de reconocer antígenos propios con alta avidéz, estas células “escapan” de la selección positiva y sobreviven con el fin de controlar clones autorreactivas en la periferia.

hasta la fecha, se ha publicado un número creciente de trabajos tanto con modelos animales, como en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Las células Treg CD4⁺ FoxP3⁺CD25⁺, se originan tanto en el timo (**figura 2**) como en la periferia. Aquellas que se originan en el timo fueron inicialmente llamadas células Treg naturales o nTreg y a las que se diferencian en la periferia se les llamó células Treg inducibles o iTreg. Recientemente ha cambiado esta denominación y se les llama tTreg y pTreg, respectivamente. La diferenciación de ambas poblaciones depende de señales mediadas por citocinas y de la activación de factores de transcripción^{10, 11}. Las células tTreg se originan durante el proceso de selección negativa y se les encuentra en la región de la médula tímica, aunque también se les ha observado en menor proporción en la corteza. Es interesante que se ha reportado la existencia de linfocitos TCD4⁺ FoxP3⁺CD25⁺ fetales que son además ya funcionales y tienen la capacidad de suprimir la proliferación de linfocitos T convencionales.

Citocinas y factores de transcripción en la diferenciación a células T reguladoras

La diferenciación de los linfocitos TCD4⁺FoxP3⁺CD25⁺ en el timo ocurre con un “vigoroso” reconocimiento de lo propio, pero sin consecuencias apoptóticas. Curiosamente las células Treg requieren señales constantes de rescate celular, es decir, siempre deben tener ayuda de alguna señal molecular que impida la ejecución de un proceso apoptótico. Esto se relaciona en gran medida con Foxp3, que si bien es el factor de transcripción que les confiere todas sus capacidades supresoras también induce la expresión de proteínas proapoptóticas y reprime la expresión de proteínas antiapoptóticas¹². Irónicamente, la señal de IL-2 que favorece la expresión de Foxp3 a través de STAT 5, promueve también una señal vía la cadena γC que induce la expresión de MCL-1, una molécula antiapoptótica crítica para la supervivencia de las células Treg¹³.

Aunado a los mecanismos de supervivencia en las Treg, se ha demostrado que durante la gene-

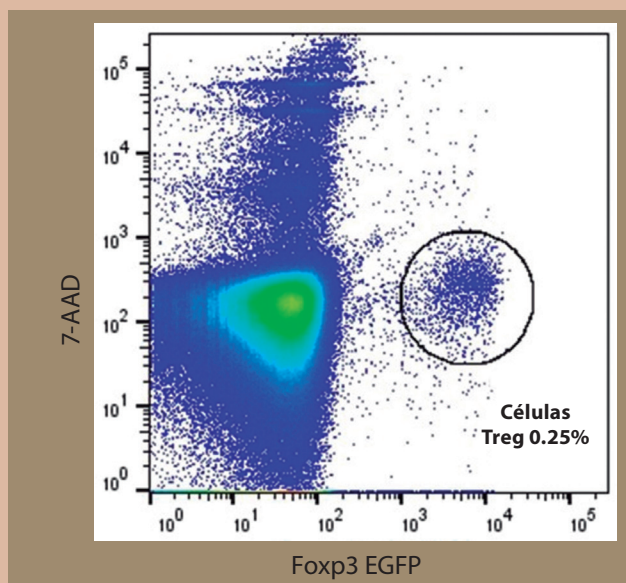


Figura 3. Citometría de flujo que muestra la población de células Treg en timo (círculo). La imagen muestra timocitos obtenidos de un ratón transgénico Foxp3-EGFP analizados en función de su expresión de Foxp3 e incorporación de 7-AAD.

ración de estas células, la señalización vía TGF- β sumada a la estimulación vía TCR, induce la expresión estable de Foxp3¹⁴. Dicha estabilidad parece estar relacionada con eventos epigenéticos como la remodelación de la cromatina del locus FoxP3, en especial por una demetilación de una secuencia conservada no codificadora en la región TSDR. La estabilidad de la expresión de Foxp3 es un tema determinante, pues se ha demostrado que a diferencia de las nTreg, las pTreg suelen tener un fenotipo inestable, lo que sugiere que en cualquier momento pueden perder sus capacidades supresoras.

Finalmente, hay evidencia experimental de que c-Rel, que es un miembro de la familia de factores de transcripción NF- κ B, regula la transcripción de FoxP3, sugiriendo que c-Rel actúa como un factor de transcripción en la iniciación de la transcripción de FoxP3 en los precursores de las células Treg en el timo, sin embargo, la evidencia no demuestra la total contundencia de c-Rel en el compromiso de los timocitos para diferenciarse a células Treg¹⁵.

Lo anterior sugiere que el camino que lleva a la

generación de células tTreg es una mezcla delicada de señales donde la combinación adecuada de avidez antigénica y señalización por citocinas genera una célula supresora con la capacidad de desarrollar un fenotipo estable y alta tolerancia a la apoptosis; esto último coincide con el de hecho de que aun cuando las células Treg se encuentran en muy baja proporción en el timo, su viabilidad es extremadamente alta (**figura 3**). Es tentador especular que el hecho de que las células Treg existan en una sutil línea entre la apoptosis y la sobrevivencia, sea también un mecanismo *per se* de tolerancia.

Correlación de la expresión de FoxP3 con los estadios DN y DP

La expresión de Foxp3 en el timo postnatal se da principalmente en linfocitos CD4⁺CD8⁻ y en menor proporción en linfocitos CD8⁺CD4⁻, pero también se ha observado su expresión junto con CTLA-4 y GITR desde la etapa en que los linfocitos son DP. De hecho, las células tTreg DP, contribuyen de manera importante en la población total de las tTreg en las simples positivas, sugiriendo que la decisión que lleva a una célula a convertirse en reguladora podría ser tomada antes de la decisión del linaje.

También se ha hecho evidente que una proporción importante de los linfocitos simples positivos TCD4⁺FoxP3⁺ en el timo pueden ser linfocitos TCD4⁺Foxp3⁺ recirculantes, ya que aproximadamente la cuarta parte de estos linfocitos simples positivos reguladores, han perdido la expresión de CD31, pero han ganado la de ICOS y T-bet. Estas células CD4SP⁺ ICOS⁺ CD31⁻, expresan altos niveles de FoxP3 y se ha propuesto que interactúan con las células epiteliales tímicas de la médula a través de ICOS con ICOSL (ligando)^{11,16}.

Otro factor que contribuye en la diferenciación de las células T reguladoras es el hallazgo de que los cuerpos de Hassall producen la hormona linfopoyetina del estroma tímico (TSLP), que activa a las células dendríticas mieloides que a su vez son capaces de inducir a partir de linfocitos simples positivos TCD4⁺ CD25⁻ a células Treg³. Cabe recordar que la mayor parte de estos hallazgos se han hecho en ratones, debido a las limitaciones experimentales para estudiarlos en modelos humanos.

CÉLULAS T REGULADORAS EN PROCESOS FISIOLÓGICOS

Reproducción y embarazo

Las células Treg juegan un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia durante la gestación, pues se ha demostrado que hay un incremento del número de estas células tanto en la decidua como en circulación.

Se ha reportado también que durante la fase folicular del ciclo menstrual se incrementa el número de células Treg, mientras que en la fase lútea el número de éstas decrece, lo que sugiere que el organismo se prepara para entrar a un estado más tolerante en caso de que ocurra la fertilización.

Adicionalmente, en modelos murinos de embarazo se ha demostrado que la depleción de células Treg lleva a una interrupción de la gestación, lo que demuestra que la protección del feto a la respuesta inmune aloreactiva en la interfase materno-fetal depende en gran medida de las células Treg¹⁷⁻¹⁹.

Células T reguladoras y enfermedades

Como se menciona en la introducción, la disfunción de estas células juega un papel de primer orden en la fisiopatología en diversas enfermedades, o estados patológicos y citaremos varios ejemplos:

Choque séptico

En un modelo murino de choque séptico se observó un incremento en el número de células TCD4⁺ Foxp3⁺CD25⁺ CD127⁻ proporcional a la gravedad del choque, lo que resultó en una disfunción de la respuesta inmune²⁰.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

En pacientes con EPOC, se ha reportado una correlación entre el incremento de células T reguladoras circulantes y la exacerbación de las manifestaciones clínicas. De igual manera se ha encontrado un incremento de estas células en los tejidos de pacientes fumadores con enfisema secundario. Al estudiar los folículos linfoides, se observó un incremento de Foxp3, sin embargo, es probable que esta población sea en realidad de pTCD4 Foxp3 o Th3, ya que las células epiteliales alveolares de tipo II proveen un

Tabla 1. Enfermedades asociadas con disfunción de células T CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺

Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Artritis reumatoide juvenil
Diabetes tipo II
Endocrinopatías
Enfermedad inflamatoria intestinal
Diverticulitis intestinal
Alergia
Rechazo de injertos
Enfermedad renal (insuficiencia)
Progresión de células tumorales
Lesiones tisulares

microambiente rico en TGFβ. Al tratarse de células reguladoras inducidas, su estabilidad es menor y su capacidad reguladora podría verse afectada, en consecuencia, la respuesta inflamatoria exagerada ante partículas nocivas y gases se agravaría por un estado proinflamatorio²¹.

Periodontitis

Existe evidencia de la participación de las células Treg en procesos inflamatorios bucales como la gingivitis en pacientes con periodontitis y esto se ha atribuido a un desbalance entre células Treg y células efectoras tipo Th17²².

PERSPECTIVAS

La gran información que se ha generado sobre las células T CD4⁺ Foxp3⁺ en relación con su diferenciación, así como los mecanismos supresores sobre células autorreactivas, ha abierto un desafiante panorama en el desarrollo de nuevos tratamientos que permitan inducir tolerancia en algunas enfermedades autoinmunes. En este sentido, se han desarrollado diversos modelos para identificar clones de células Treg específicas a autoantígenos y expandirlas tanto *in vitro* como *in vivo*, así como ensayos de transferencia adoptiva²³, sin embargo, los retos inherentes al sistema no se han hecho esperar y se ha descrito que detalles como la estabilidad de las células Treg, así como el número de células requeridas para las transferencias, son aún cuestiones cruciales pendientes por resolver^{23,24}. Sin embargo,

cabe recordar que la inmunología ha demostrado ser una de las ciencias básicas con mayor potencial traslacional, y es importante mantener estas células en mente, pues en pocos años seguramente serán parte de la cartera de tratamientos ofrecidos por la inmunoterapia.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Rafael Saavedra Durán, la Dra. Jacqueline Fernández Vargas y la MVZ Georgina Díaz Herrera, del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, por la donación del timo murino que fue utilizado para el análisis de citometría. Este trabajo se realizó con apoyo de DGAPA-UNAM PAPIIT IA204616.

Al Biol. Armando Zepeda-Rodríguez y a Francisco Pasos-Nájera del Departamento de Biología Celular y Tisular por la toma y edición de la imagen de timo, como parte del proyecto PAPIME-UNAM, PE202516. ●

REFERENCIAS

1. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol.* 1995;155(3):1151-64.
2. Castell Rodríguez A, Herrera Enriquez M, Ustarroz Cano M. Tejido y órganos linfoides. En: Fortoul van del Goes T (eds.). *Histología y Biología Celular.* 3a edition. McGraw Hill; 2017. p. 174-89.
3. Pérez Torres A. Arquitectura del sistema inmunológico. En: Pavón-Romero L, Jiménez-Martínez M, Garcéz-Alvarez M (eds.). *Inmunología molecular, celular y traslacional.* 1a edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. p. 38-71.
4. Lidyard PP, N. Células, tejidos y órganos del sistema inmunitario. En: Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I (eds.). *Inmunología.* 8 edition. Elsevier.
5. Yin X, Ladi E, Chan SW, Li O, Killeen N, Kappes DJ, et al. CCR7 expression in developing thymocytes is linked to the CD4 versus CD8 lineage decision. *J Immunol.* 2007; 179(11):7358-64.
6. Anderson MS, Su MA. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(4):247-58.
7. Hadeiba H, Lahl K, Edalati A, Oderup C, Habtezion A, Pachynski R, et al. Plasmacytoid dendritic cells transport peripheral antigens to the thymus to promote central tolerance. *Immunity.* 2012;36(3):438-50.
8. Sato T, Chiba T, Ohno S, Sato C, Sugoh T, Miyashita K, et al. Reciprocal control of G1-phase progression is required for Th-POK/Runx3-mediated CD4/8 thymocyte cell fate decision. *J Immunol.* 2012;189(9):4426-36.
9. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Ann N Y Acad Sci.* 2016. Feb 25. doi: 10.1111/nyas.13011.
10. Shevach EM, Thornton AM. tTregs , pTregs , and iTregs : similarities and differences. *Immunol Rev.* 2014;259(1):88-102.
11. Caramalho I, Nunes-Cabaco H, Foxall RB, Sousa AE. Regulatory T-Cell Development in the Human Thymus. *Front Immunol.* 2015;6:395.
12. Tai X, Erman B, Alag A, Mu J, Kimura M, Katz G, et al. Foxp3 transcription factor is proapoptotic and lethal to developing regulatory T cells unless counterbalanced by cytokine survival signals. *Immunity.* 2013;38(6):1116-28.
13. Pierson W, Cauwe B, Policheni A, Schlenner SM, Franckaert D, Berges J, et al. Antiapoptotic Mcl-1 is critical for the survival and niche-filling capacity of Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2013;14(9):959-65.
14. Chen W, Konkel JE. Development of thymic Foxp3⁺ regulatory T cells: TGF-beta matters. *Eur J Immunol.* 2015; 45(4):958-65.
15. Hori S. c-Rel: a pioneer in directing regulatory T-cell lineage commitment? *Eur J Immunol.* 2010;40(3):664-7.
16. Thiault N, Darrigues J, Adoue V, Gros M, Binet B, Perals C, et al. Peripheral regulatory T lymphocytes recirculating to the thymus suppress the development of their precursors. *Nat Immunol.* 2015;16(6):628-34.
17. Oertelt-Prigione S. Immunology and the menstrual cycle. *Autoimmun Rev.* 2012;11(6-7):A486-92.
18. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol.* 2004;5(3):266-71.
19. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4⁺CD25⁺ and FOXP3⁺ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol.* 2007;178(4):2572-8.
20. Venet F, Chung CS, Kherouf H, Geeraert A, Malcus C, Poitevin F, et al. Increased circulating regulatory T cells (CD4⁺CD25⁺CD127⁻) contribute to lymphocyte anergy in septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(4):678-86.
21. Limon-Camacho L, Solleiro-Villavicencio H, Pupko-Sissa I, Lascurain R, Vargas-Rojas MI. Las células T reguladoras en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Cardiol Mex.* 2013;83(1):45-54.
22. Carré L, Dutzan N, Lavandero S, Gamonal J. Linfocitos T reguladores y periodontitis. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral.* 2009;2(2):86-90.
23. Zhang D, Tu E, Kasagi S, Zanvit P, Chen Q, Chen W. Manipulating regulatory T cells: a promising strategy to treat autoimmunity. *Immunotherapy.* 2015;7(11):1201-11.
24. Khor B. Regulatory T Cells: Central Concepts from Ontogeny to Therapy. *Transfus Med Rev.* 2017;31(1):36-44.