

Células T reguladoras en lupus eritematoso generalizado

Esther Layseca-Espinosa,^{1,2} Adriana Monsiváis-Urenda,^{1,2} Lesly Doníz-Padilla,^{1,2} Haydée Portillo-Salazar,^{1,2} Berenice Hernández-Castro,^{1,2} Marlen Vitales-Noyola³ y Roberto González-Amaro^{1,2}

¹Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina; ²Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina; ³Maestría en Endodoncia, Facultad de Estomatología. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.

Resumen

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por la pérdida de la tolerancia a los antígenos propios y la síntesis de diferentes autoanticuerpos con la formación y depósito de complejos inmunes y el daño de múltiples órganos. Las células T reguladoras (Treg) desempeñan un papel esencial en el mantenimiento de la tolerancia periférica, controlan el estado de activación del sistema inmune y limitan las respuestas autoinmunes. El estudio del número y la función de las diferentes subpoblaciones de células Treg en LEG ha sido objeto de una intensa investigación. Dependiendo del fenotipo de las células Treg analizado se ha reportado que la frecuencia de estas células en pacientes con LEG se encuentra disminuida, aumentada o sin alteraciones. Además, diferentes grupos han descrito que la función supresora de las células Treg de los pacientes con LEG se encuentra reducida o no se ve afectada. En conjunto, los datos reportados sugieren que las células Treg desempeñan un papel relevante en la patogénesis del LEG y que estos linfocitos pueden ser considerados blancos potenciales para el diseño de nuevas estrategias terapéuticas para esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Regulación de la respuesta inmune. Células Treg. Lupus eritematoso generalizado.

Abstract

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease characterized by a loss of tolerance to self-antigens and synthesis of different autoantibodies, with the formation and deposition of immune complexes and damage to multiple organs. T regulatory cells (Tregs) play a crucial role in maintaining peripheral tolerance, controlling the state of activation of the immune system and limiting autoimmune responses. The study of the number and function of the different Treg cell subpopulations in SLE has been the subject of intense research. Depending on the analyzed Treg cell phenotype, the frequency of these cells has been reported to be reduced, increased or unaltered in patients with SLE. In addition, different groups have described that Treg cells suppressive function is reduced or unaffected in patients with SLE. Taken together, the reported data suggest that Treg cells play a relevant role in the pathogenesis of SLE and that these lymphocytes can be considered potential targets for the design of new therapeutic strategies for this condition.

KEY WORDS: Immune response regulation. Treg cells. Systemic lupus erythematosus.

Correspondencia:

Esther Layseca-Espinosa
E-mail: esther.layseca@uaslp.mx

Fecha de recepción: 29-01-2018
Fecha de aceptación: 02-08-2018
DOI: 10.24875/GMM.18004165

Gac Med Mex. 2019;155:72-79
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad autoinmune crónica que se caracteriza por la pérdida de la tolerancia a antígenos propios y la síntesis de diferentes autoanticuerpos, con la formación y depósito de complejos inmunes que causan un fenómeno inflamatorio-necrótico en diferentes tejidos, principalmente riñón, piel, vasos sanguíneos y sistema nervioso central. Esta enfermedad se caracteriza por múltiples alteraciones inmunológicas, entre las que se incluyen la síntesis de diferentes autoanticuerpos, la hiperactividad de los linfocitos B, el incremento en la apoptosis de células linfoides y el aumento en la síntesis de IL-10.^{1,2} Además, los linfocitos T de los pacientes con LEG muestran disminución en la respuesta *in vitro* a diferentes estímulos, alteraciones en los fenómenos iniciales de la activación celular, así como producción y respuesta a la IL-2 disminuidas.³

Los linfocitos T CD4⁺, que desempeñan un papel relevante en la patogénesis del LEG, pueden diferenciarse a diversas subpoblaciones cuando son estimulados por el antígeno en presencia de diferentes combinaciones de citocinas presentes en el microambiente local. En este sentido se ha descrito la participación de un desequilibrio en las respuestas Th1/Th2 en la patogénesis del LEG.⁴ Además, evidencia reciente ha destacado la participación de las células Th17 como efectoras de la respuesta inflamatoria en esta enfermedad.⁵ En este contexto, la IL-17 es capaz de promover la inflamación y el daño tisular mediante el reclutamiento de neutrófilos y monocitos, lo que facilita la infiltración de los linfocitos T en los tejidos y promueve la producción de anticuerpos.

La pérdida de la tolerancia a los antígenos propios que se observa en los pacientes con LEG es consecuencia de múltiples factores, entre los que se incluyen factores genéticos, ambientales y alteraciones en los mecanismos de regulación de la respuesta inmune.^{6,7} Aunque la mayoría de los linfocitos T autorreactivos son eliminados en el timo, resulta evidente la presencia de linfocitos T que reconocen antígenos propios en la sangre periférica y otros tejidos de individuos sanos. La activación y proliferación de estas células autorreactivas es evitada por diferentes mecanismos reguladores (tolerancia inmunológica), entre los que se encuentra el efecto supresor de los linfocitos Treg. Sin embargo, en ciertos individuos, las células T autorreactivas escapan del control de los mecanismos de regulación de la respuesta inmune,

con su subsecuente activación, proliferación y diferenciación. Actualmente, las células Treg son consideradas como blancos potenciales para las nuevas estrategias terapéuticas para enfermedades autoinmunes e inflamatorias crónicas.

Células T reguladoras

Las células T reguladoras desempeñan un papel esencial en el balance entre la inmunidad y la tolerancia. La existencia de linfocitos T con función inmunosupresora fue reportada inicialmente hace más de cuatro décadas por Gershon y Kondo; sin embargo, la primera caracterización de una subpoblación de células Treg fue realizada por Sakaguchi 30 años más tarde.⁸ Esta subpoblación de linfocitos se compone de células T CD4⁺ que expresan la cadena α del receptor de la interleucina-2 (IL-2) con una intensidad elevada (CD25^{high}) y el factor de transcripción Foxp3. Estos linfocitos fueron denominados inicialmente células T reguladoras naturales (nTreg) debido a que se originan en el timo como resultado del reconocimiento de antígenos propios y emergen de este órgano como células completamente diferenciadas. Las células nTreg reconocen principalmente antígenos propios, pero en contraste con los linfocitos T efectoras muestran una capacidad limitada de proliferación en respuesta a la activación a través del receptor de antígeno (TCR). Además, las células nTreg muestran una habilidad importante para inhibir la activación, proliferación y síntesis de citocinas por los linfocitos T efectoras.⁹

Recientemente, las células nTreg fueron denominadas células Treg derivadas del timo (tTreg), para distinguirlas de las células Treg Foxp3⁺, que pueden generarse fuera de este órgano, en los tejidos periféricos (pTreg) y de las que pueden inducirse en cultivo (iTreg) en presencia de TGF- β ^{10,11} (Figura 1). Independientemente de su origen, las células Treg pueden ejercer su actividad inmunosupresora a través de diferentes mecanismos, entre los que se encuentran la síntesis de citocinas antiinflamatorias (TGF- β , IL-10, IL-35).¹¹ Además de estas células, se han descrito otras subpoblaciones de linfocitos con función reguladora, entre las que se encuentran las células Treg CD69⁺, una subpoblación de células T CD4⁺ que aparentemente emergen del timo como células completamente diferenciadas. Estos linfocitos muestran una expresión constitutiva de CD69, no expresan Foxp3 y llevan a cabo su función supresora principalmente a través de la síntesis de IL-10 y TGF- β .^{12,13} Distintos reportes indican que todas estas subpoblaciones de

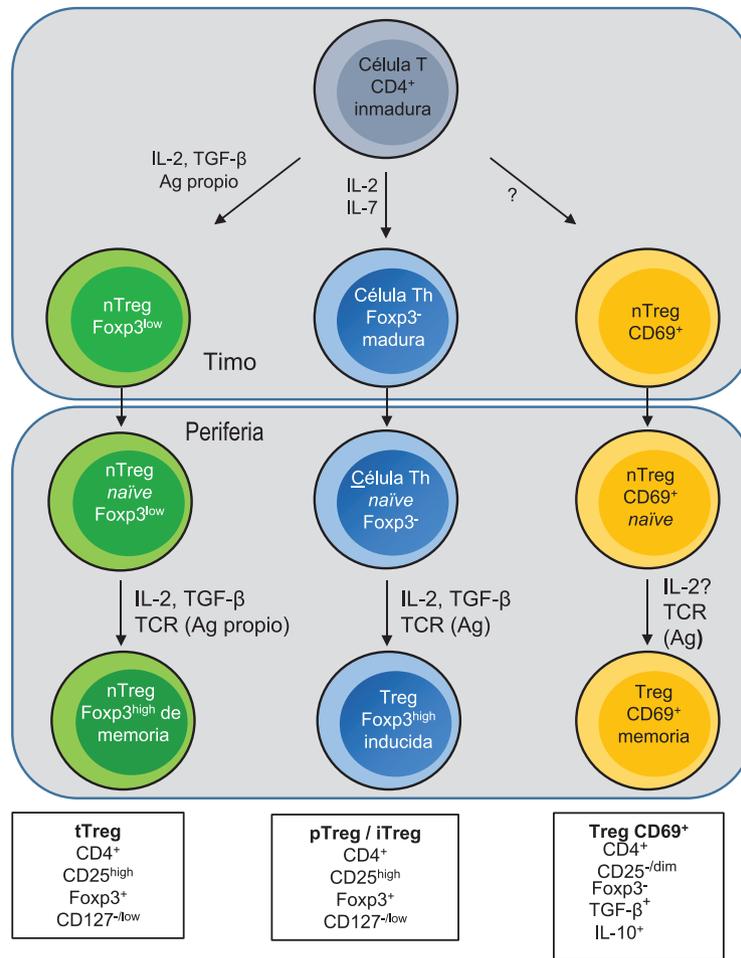


Figura. 1. Diferenciación de las principales subpoblaciones de linfocitos T CD4+. En el timo y como resultado del efecto combinado de IL-2 y TGF-β, se lleva a cabo la diferenciación de una subpoblación de linfocitos T CD4+ inmaduros a células Treg Foxp3+. En los tejidos linfoides periféricos, estas células se convierten en células de memoria (CD45RO+) mediante la acción combinada de las citocinas y del reconocimiento del antígeno a través del TCR. Estos linfocitos se denominan células Treg derivadas del timo o naturales (tTreg y nTreg, respectivamente), debido a que emergen del timo como células completamente diferenciadas. Por el contrario, los linfocitos T naíve convencionales CD4+ Foxp3- pueden diferenciarse en forma inducida por la acción combinada de la activación del TCR, IL-2 y TGF-β, en la periferia o in vitro (pTreg e iTreg, respectivamente). Como se indica, las células tTreg, pTreg e iTreg presentan el mismo fenotipo y función. Además, a través de un proceso que aún no está bien caracterizado, otra subpoblación de células T reguladoras CD4+ emerge del timo en forma totalmente diferenciada, estas linfocitos se caracterizan por la expresión constitutiva de CD69 y por la ausencia de Foxp3 (Treg CD69+). Estas células se convierten en linfocitos de memoria tras el reconocimiento del antígeno y, muy probablemente, por el efecto de IL-2.

células Treg, principalmente aquellas que expresan Foxp3, desempeñan un papel importante en la prevención y en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, incluyendo el LEG.^{14,15}

Células Treg y LEG

A partir de su identificación inicial, las células Treg se convirtieron en el centro de atención de los inmunólogos debido a la asociación entre las alteraciones en la función de esta subpoblación celular y el desarrollo de autoinmunidad. Al respecto, la disfunción de las células Treg ha sido implicada en la patogénesis del LEG.^{16,17} Sin embargo, los estudios sobre el

número y la función de las células Treg en los pacientes con LEG han reportado resultados contradictorios. Las primeras investigaciones llevadas a cabo en pacientes con LEG definieron las células Treg como CD4+CD25^{bright/high} con base en los reportes iniciales en los que se describió que las células Treg humanas se localizan en la subpoblación de linfocitos T CD4+ que expresan CD25 con una intensidad elevada. Como se muestra en la Tabla 1, varios grupos han reportado una frecuencia disminuida de estas células en pacientes con LEG,¹⁸⁻¹⁹ así como una correlación inversa entre los niveles de estas células y el índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI).^{20,21} Por el contrario, otro grupo no encontró diferencias en la

Tabla 1. Niveles de células Treg en sangre periférica de pacientes con LEG

Subpoblación de células Treg	Referencia	Nivel de células Treg en pacientes con LEG vs. controles sanos ^a	Correlación con la actividad de la enfermedad ^b
CD4 ⁺ CD25 ^{bright/high}	Alvarado-Sánchez <i>et al.</i> ²²	Igual %	No
	Bonelli <i>et al.</i> ²⁰	↓ %	Inversa
	Vargas-Rojas <i>et al.</i> ¹⁸	↓ %	—
	Habibagahi <i>et al.</i> ²¹	↓ %: aLEG vs. iLEG y CS	Inversa
	Banica <i>et al.</i> ¹⁹	↓ %	—
CD4 ⁺ CD25 ^{+/high} Foxp3 ⁺	Venigalla <i>et al.</i> ²⁵	↑ %: aLEG vs. CS; igual número	—
	Yan <i>et al.</i> ²⁶	↑ %: aLEG vs. iLEG y CS	Directa
	Kleczynska <i>et al.</i> ²³	↓ número: aLEG vs. iLEG y CS	Inversa
	Kim <i>et al.</i> ²⁷	Igual %	—
	Margiotta <i>et al.</i> ²⁴	↓ (%)	—
CD4 ⁺ CD25 ^{+/high} Foxp3 ⁺ CD127 ^{-/low}	Venigalla <i>et al.</i> ²⁵	Igual % y número	—
	Mesquita <i>et al.</i> ²⁸	Igual %	Directa
	Legorreta-Haquet <i>et al.</i> ²⁹	↓ %	—
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ Foxp3 ^{low} (rTreg) CD4 ⁺ CD45RA ⁺ Foxp3 ^{high} (aTreg)	Miyara <i>et al.</i> ³¹	↑ %: aLEG vs. CS	—
		↓ %: aLEG vs. CS	—
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ Foxp3 ^{low} (rTreg) CD4 ⁺ CD45RA ⁺ Foxp3 ^{high} (aTreg)	Pan <i>et al.</i> ³²	↑ %: aLEG vs. iLEG y CS	Directa
		Igual %	—
CD4 ⁺ CD25 ⁺⁺ CD45RA ⁺ (rTreg) CD4 ⁺ CD25 ⁺⁺⁺ CD45RA ⁺ (aTreg)	Kim <i>et al.</i> ²⁷	Igual %	—
		Igual %	—
CD4 ⁺ Foxp3 ⁺ Helios ⁺	Alexander <i>et al.</i> ³⁵	↑ %	Directa
	Golding <i>et al.</i> ³⁶	↑ %; Igual número	—
CD4 ⁺ CD69 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ^{var} CD69 ⁺ LAP+IL-10 ⁺ Foxp3 ⁻ CD4 ⁺ NKG2D ⁺ CD4 ⁺ CD69 ⁺ NKG2D ⁺ LAP+IL-10 ⁺ Foxp3 ⁻	Vitales-Noyola <i>et al.</i> ³⁸	↑ %	Directa ^c
		↑ %	—
		↑ %	—
		↑ %	—

^aLos niveles de las células Treg fueron reportados en porcentaje (%) o número.

^bLEG=LEG activo, Ileg=LEG inactivo, CS=control sano.

^cCorrelación con el índice de actividad de LEG (SLEDAI).

— La correlación no fue analizada.

^dCorrelación con SLEDAI y tiempo de evolución de la enfermedad.

frecuencia de las células Treg entre los pacientes con LEG y los controles sanos.²²

El factor de transcripción Foxp3 es esencial para la diferenciación y función de las células tTreg/pTreg. La importancia de este factor ha sido descrita tanto en ratones como en humanos, la falta de expresión de la proteína Foxp3 resulta en la ausencia de células Treg, lo que conduce a efectos fatales. Los ratones deficientes en la expresión de Foxp3 desarrollan respuestas mediadas por linfocitos T exageradas, signos de autoinmunidad y eventualmente mueren a las tres o cuatro semanas de edad. Por otro lado, las mutaciones que derivan en inactivación del gene FOXP3 en humanos son la causa del síndrome IPEX,

caracterizado por autoinmunidad, poliendocrinopatía y enteropatía. Por consiguiente, debido a que el fenotipo CD4⁺CD25^{+/high}Foxp3⁺ parecía la mejor opción para identificar a las células Treg, muchos grupos utilizaron esta combinación de marcadores para analizar esta subpoblación celular y encontraron un porcentaje o un número reducido de estas células en la sangre periférica de pacientes con LEG en comparación con controles sanos²³⁻²⁴ así como una correlación inversa con el índice SLEDAI.²³ Sin embargo, varios grupos detectaron niveles incrementados de células CD4⁺CD25^{+/high}Foxp3⁺ en estos pacientes^{25,26} y una correlación directa significativa con la actividad de la enfermedad.²⁶ Además, otro estudio reportó no haber

encontrado diferencias en la frecuencia de estas células entre pacientes con LEG e individuos sanos.²⁷

Debido a que como resultado de la activación celular los linfocitos T expresan CD25 y pueden mostrar un incremento transitorio en la expresión del gene FOXP3, se hizo evidente la necesidad de marcadores adicionales para la identificación adecuada de las células Treg CD25^{high}Foxp3⁺. Por lo tanto, dado que posterior a la activación celular CD127 (la cadena α del receptor de la IL-7) incrementa su expresión en linfocitos T naïve humanos y la disminuye en células Treg, se propuso que la detección de este marcador podría ser de utilidad para discriminar los linfocitos T activados de las células Treg. En este sentido, varios estudios han reportado que no existen diferencias significativas en la frecuencia de las células CD4⁺CD25^{+/high}Foxp3⁺CD127^{-/low} en la sangre periférica de pacientes con LEG en comparación con los controles sanos.^{25,28} Sin embargo, un análisis adicional detectó niveles bajos de células con este fenotipo en pacientes con LEG.²⁹ Una herramienta adicional que se ha propuesto para diferenciar a las células Treg CD25⁺Foxp3⁺ de los linfocitos T activados es el análisis del estado de metilación de la región TSDR (región desmetilada específica de Treg) del gene FOXP3.³⁰

Estudios adicionales identificaron diferentes subpoblaciones³¹ de linfocitos Foxp3⁺: las células Treg en reposo (rTreg) CD45RA⁺Foxp3^{low}, las células Treg activadas (aTreg) CD45RA⁻Foxp3^{high} y los linfocitos T no supresores CD45RA⁺Foxp3^{low}. Estas subpoblaciones celulares también han sido analizadas en LEG y se ha observado un incremento en la proporción de células rTreg en pacientes con enfermedad activa^{31,32} así como una disminución en los niveles de células aTreg.³¹ En uno de estos estudios, la frecuencia de células rTreg mostró una correlación positiva con la actividad de la enfermedad y con los niveles de autoanticuerpos anti-dsDNA.³² En contraste, en otro estudio se reportó que los niveles de estas subpoblaciones celulares eran comparables a los observados en los controles, pero no se analizaron por separado pacientes con LEG activos e inactivos.²⁷

Helios es un miembro de la familia de factores de transcripción Ikaros, el cual se expresa de manera preferencial en células Treg y es capaz de unirse al promotor del gen FOXP3 e incrementar su expresión.³³ Las células Treg Foxp3⁺Helios⁺ representan una subpoblación celular con un mayor potencial para ejercer una función supresora³⁴ en comparación con las células Foxp3⁺Helios⁻. Además, las células CD4⁺Foxp3⁺Helios⁺ presentan una región TSDR completamente desmetilada.¹⁷ El análisis de esta subpoblación

celular reportó que la frecuencia de células Treg Foxp3⁺Helios⁺ se encuentra significativamente aumentada en pacientes con LEG^{35,36} y que correlaciona positivamente con la actividad de la enfermedad.³⁵ De manera similar a lo que ocurre en individuos sanos, las células Treg Foxp3⁺Helios⁺ de los pacientes con LEG no sintetizan citocinas (IL-2, IFN- γ), poseen una región TSDR completamente desmetilada y expresan niveles comparables de los receptores de quimiocinas CXCR3 y CCR4.³⁵ En estos reportes se sugirió que la expansión de las células Treg Foxp3⁺Helios⁺ en pacientes con LEG activo podría representar un mecanismo compensatorio del proceso autoinmune.

Otra subpoblación de linfocitos Treg CD4⁺, caracterizada por la expresión constitutiva de CD69, ha sido descrita tanto en humanos como en ratones.^{12,13} Se ha reportado la detección de células CD4⁺ CD69⁺ Foxp3⁻TGF- β ⁺ con una expresión variable de CD25 en sangre periférica y diferentes tejidos linfoides de sujetos sanos.³⁷ Estas células son capaces de ejercer *in vitro* un efecto supresor sobre la activación de linfocitos T efectores autólogos.³⁷ El estudio de estas células en pacientes con LEG mostró un incremento significativo de los niveles de linfocitos CD4⁺CD25^{var}CD69⁺AP⁺IL-10⁺Foxp3⁻ en comparación con individuos control.³⁸ Además, en la mayoría de los pacientes con LEG estudiados se observó disminución significativa del efecto supresor de estas células sobre linfocitos efectores autólogos.³⁸

NKG2D es un receptor activador expresado por la mayoría de las células NK y por algunas subpoblaciones de linfocitos T. Además de su papel funcional en las células NK, se ha reportado que las células T CD4⁺NKG2D⁺ pueden ejercer actividad inmunosupresora, la cual aparentemente es mediada a través de la producción de TGF- β e IL-10.³⁹ En pacientes con LEG se ha observado que los niveles de las células T CD4⁺NKG2D⁺ correlacionan inversamente con la actividad de la enfermedad, aunque la función supresora de estas células se encuentra aparentemente preservada.³⁹ Recientemente se ha observado en individuos sanos que una proporción variable de células Treg CD4⁺ CD69⁺ expresan NKG2D, lo que sugiere que los linfocitos T reguladores CD4⁺ NKG2D⁺ y CD4⁺ CD69⁺ podrían corresponder a la misma subpoblación.³⁷ Un estudio subsecuente reveló que los niveles de los linfocitos CD4⁺NKG2D⁺CD69⁺LAP⁺IL-10⁺Foxp3⁻ se encuentran más elevados en los pacientes con LEG en comparación con los sujetos sanos.³⁸ Además, se observó una correlación significativa entre el porcentaje de linfocitos CD4⁺NKG2D⁺ en sangre periférica y la actividad de la enfermedad o el tiempo de evolución

Tabla 2. Estudios sobre la función de las células Treg en pacientes con LEG

Subpoblación de células Treg	Referencia	Función en LEG vs. CS	Correlación con la actividad de LEG ^a	Comentarios
CD4 ⁺ CD25 ⁺	Alvarado-Sánchez <i>et al.</i> ²²	Reducida	Inversa	—
CD4 ⁺ CD25 ^{bright}	Valencia <i>et al.</i> ⁴³	Reducida	—	La activación <i>in vitro</i> de las células Treg de los pacientes con LEG restauró su función supresora.
CD4 ⁺ CD25 ⁺	Yan <i>et al.</i> ²⁶	Igual	—	Se observó reducción de la función de las células Treg de los pacientes con aLEG cuando los ensayos se realizaron en presencia de CPA productoras de IFN- α .
CD4 ⁺ CD25 ⁺	Bonelli <i>et al.</i> ²⁰	Reducida	Inversa	—
CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ^{-low}	Venigalla <i>et al.</i> ²⁵	Igual	Inversa	Los linfocitos T efectores de pacientes con aLEG fueron menos sensibles a la actividad supresora de las células Treg autólogas y de donadores sanos.
CD4 ⁺ CD25 ⁺	Vargas-Rojas <i>et al.</i> ¹⁸	Reducida	—	Los linfocitos T efectores de los pacientes con LEG fueron resistentes a la supresión mediada por células Treg autólogas y alogénicas.
CD4 ⁺ CD25 ^{high} CD127 ^{-low}	Legorreta-Haquet <i>et al.</i> ²⁹	Reducida	—	—
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ CD25 ⁺ (rTreg)	Pan <i>et al.</i> ³²	Reducida	—	—
CD4 ⁺ CD69 ⁺	Vitales-Noyola <i>et al.</i> ³⁸	Reducida	—	Las células Treg inhibieron la activación y la producción de citocinas de los linfocitos T efectores.

CS=control sano, aLEG = LEG activo.

^aCorrelación con el índice de actividad de LEG (SLEDAI).

— La correlación no fue analizada.

de la misma.³⁸ Estos datos sugieren que resultaría de interés continuar la caracterización de la subpoblación de linfocitos Treg CD69⁺NKG2D⁺ en pacientes con LEG, así como elucidar su posible asociación con parámetros clínicos y de laboratorio. Por otro lado, las alteraciones descritas en la función de las células Treg CD69⁺ en los pacientes con LEG sugiere que estas células podrían tener un papel potencial en la patogénesis de los fenómenos inflamatorios y autoinmunes observados en esta enfermedad.

Además de las células descritas, es importante mencionar el posible papel de otras subpoblaciones de linfocitos con función reguladora en la patogénesis del LEG. Recientemente se identificó una subpoblación de células CD4⁺Foxp3⁺Bcl-6⁺CXCR5⁺, denominadas células T reguladoras foliculares (Tfr), las cuales desempeñan un papel importante en la regulación de la respuesta inmune humoral a nivel de los centros germinales.⁴⁰ Estas células expresan el factor de transcripción Foxp3 y llevan a cabo una función supresora similar a la observada en las células Treg convencionales. Las células Tfr modulan la función de los linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh) y de esta manera

mantienen el balance entre inmunidad y tolerancia.⁴⁰ La desregulación de las células Tfr puede resultar en la pérdida de la tolerancia inmunológica y la subsecuente producción anormal de niveles elevados de autoanticuerpos, los cuales pueden contribuir al desarrollo de respuestas autoinmunes. En este sentido, una investigación reciente mostró la importancia del balance de la actividad de las células Tfr/Tfh en la respuesta autoinmune observada en el modelo murino BXD2, el cual presenta la formación espontánea de centros germinales autorreactivos.⁴¹ En LEG, un estudio encontró un número reducido de células Tfr CD4⁺CXCR5⁺FoxP3⁺ en sangre periférica de pacientes de reciente diagnóstico;⁴² sin embargo, la función de estas células no fue evaluada. El papel potencial de las células Tfr en la patogénesis del LEG es un tema interesante que requiere ser investigado.

Función de las células Treg en LEG

Además de estudiar los niveles de las células Treg en los pacientes con LEG es necesario analizar su función para entender su papel potencial en la

patogénesis de la enfermedad. Aunque muchos estudios han reportado una disminución de la función supresora de las células Treg de los pacientes con LEG en comparación con los controles sanos,^{18,20,22,29,38,43} en otros no se encontraron defectos^{25,26} (Tabla 2). Estas discrepancias pueden deberse a diferencias en los protocolos de aislamiento de las células, el uso de diferentes estímulos *in vitro*, así como por la presencia o ausencia de células presentadoras de antígeno (CPA) en los ensayos funcionales *ex vivo*. Mientras que algunas investigaciones han propuesto que la disminución de la función supresora de las células Treg de los pacientes con LEG se debe a un factor intrínseco, otros reportes han sugerido la participación de factores extrínsecos. En este sentido, la débil expresión de Foxp3 en las células Treg de los pacientes con LEG se ha propuesto como una explicación a la deficiente función supresora que se ha observado *in vitro*.⁴³ Otro factor que podría participar es la baja producción de IL-2 por los linfocitos T de los pacientes con LEG,^{3,44} ya que esta citocina es indispensable para la supervivencia y función de las células Treg. Además, se ha observado que la secreción de IFN- α por las células dendríticas plasmocitoides de los pacientes con LEG, en respuesta a los complejos inmunes, es capaz de inhibir la actividad de las células Treg.^{26,45}

Por otra parte, se ha reportado que las células Treg de los pacientes con LEG son capaces de inhibir de manera eficiente la función de los linfocitos B *in vitro*, mediante un mecanismo que requiere la interacción directa con estas células.⁴⁶

Se ha propuesto que los linfocitos T efectores CD4⁺CD25⁻ de los pacientes con LEG son significativamente menos sensibles al efecto supresor de las células Treg autólogas y de donadores sanos.^{18,25} Aunque no se ha caracterizado aún el mecanismo por el cual los linfocitos T efectores de los pacientes con LEG se vuelven resistentes a la función supresora de las células Treg, se ha sugerido el posible papel de la activación del factor de transcripción STAT-3 por la IL-6.⁴⁷ Al respecto se han reportado niveles séricos incrementados de IL-6 en pacientes con LEG.⁴⁸ Además, se ha observado que la IL-6 ejerce un efecto sinérgico con TGF- β para inducir la polarización de los linfocitos Th17, mientras que inhibe la diferenciación de las células Treg.⁴⁹ Finalmente, aunque las causas precisas de la disfunción de las células Treg en los pacientes con LEG y otras enfermedades autoinmunes aún no ha sido determinada,^{9,10,50} es de interés la posible transición de estos linfocitos hacia células proinflamatorias (principalmente linfocitos Th1 y Th17),^{10,51,52}

un fenómeno que podría contribuir a la perpetuación del proceso autoinmune.

En conclusión, aun cuando se han reportado resultados contradictorios en relación con el número y la función de las células Treg en los pacientes con LEG, en conjunto, la mayoría de los datos sugieren que estas células desempeñan un papel relevante en la patogénesis de esta enfermedad.

Las células Treg como blancos terapéuticos potenciales en LEG

Se ha propuesto que las células Treg podrían constituir una herramienta terapéutica para los pacientes con enfermedades autoinmunes.⁵³ La observación de que la expansión *in vivo* de las células Treg en modelos murinos de lupus se ha asociado con un efecto benéfico sobre la progresión de la enfermedad apoya este punto.⁵⁴ Además, se ha descrito que la administración de diferentes fármacos inmunosupresores que se utilizan en la actualidad para el tratamiento de los pacientes con LEG, como los glucocorticoides, se asocia con un incremento significativo en la frecuencia de las células Treg.⁵⁵ Un efecto similar se ha observado con algunos agentes biológicos como el rituximab.⁵⁶ Sin embargo, es evidente la necesidad de estrategias adicionales enfocadas en el restablecimiento de las alteraciones descritas en las células Treg de los pacientes con LEG. Actualmente, diversas opciones que incluyen la administración de células Treg generadas *in vitro* o su inducción *in vivo* están siendo investigadas.^{9,57-60} Aunque la mayoría de estas estrategias todavía están en desarrollo, el uso terapéutico de células Treg en LEG sigue siendo una posibilidad interesante de explorar en un futuro cercano.

Bibliografía

1. Sang A, Zheng YY, Morel L. Contributions of B cells to lupus pathogenesis. *Mol Immunol*. 2014;62:329-338.
2. Mistry P, Kaplan MJ. Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin Immunol*. 2017;185:59-73.
3. Mak A, Kow NY. The pathology of T cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2014;2014:419029.
4. Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: correlation with disease activity. *Cytokine*. 2015;72:146-153.
5. Martin JC, Baeten DL, Josien R. Emerging role of IL-17 and Th17 cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2014;154:1-12.
6. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:125-136.
7. Podolska MJ, Biermann MHC, Maueröder C, Hahn J, Hermann M. Inflammatory etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: an update. *J Inflamm Res*. 2015;8:161-171.
8. Hori S, Takahashi T, Sakaguchi S. Control of autoimmunity by naturally arising regulatory CD4⁺ T cells. *Adv Immunol*. 2003;81:331-337.
9. Miyara M, Ito Y, Sakaguchi S. Treg-cell therapies for autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10:543-551.

10. Sakaguchi S, Vignali DA, Rudensky AY, Niec RE, Waldmann H. The plasticity and stability of regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13:461-467.
11. Shevach EM, Thornton AM. iTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences. *Immunol Rev*. 2014;259:88-102.
12. Cortés JR, Sánchez-Díaz R, Bivalente ER, Barreiro O, Lasarte S, Mateanz-Marín A, et al. Maintenance of immune tolerance by Foxp3+ regulatory T cells requires CD69 expression. *J Autoimmun*. 2014;55:51-62.
13. Han Y, Guo Q, Zhang M, Chen Z, Cao X. CD69+ CD4+ CD25- T cells, a new subset of regulatory T cells, suppress T cell proliferation through membrane-bound TGF- β 1. *J Immunol*. 2009;182:111-120.
14. González-Amaro R, Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2016;52:30-38.
15. Miyara M, Gorochov G, Ehrenstein M, Musset L, Sakaguchi S, Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2011;10:744-755.
16. Giang S, La-Cava A. Regulatory T cells in SLE: biology and use in treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:67.
17. Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol*. 2015;45:344-355.
18. Vargas-Rojas MI, Crispin JC, Richaud-Patin Y, Alcocer-Varela J. Quantitative and qualitative normal regulatory T cells are not capable of inducing suppression in SLE patients due to T-cell resistance. *Lupus*. 2008;17:289-294.
19. Banica LM, Besliu AN, Pistol GC, Stavaru C, Vlad V, Predeteanu D, et al. Dysregulation of anergy-related factors involved in regulatory T cells defects in Systemic Lupus Erythematosus patients: Rapamycin and Vitamin D efficacy in restoring regulatory T cells. *Int J Rheum Dis*. 2016;19:1294-1303.
20. Bonelli M, Savitskaya A, Von Dalwigk K, Steiner CW, Aletaha D, Smolen JS, et al. Quantitative and qualitative deficiencies of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Int Immunol*. 2008;20:861-868.
21. Habibagahi M, Habibagahi Z, Jaberipour M, Aghdashi A. Quantification of regulatory T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2011;31:1219-1225.
22. Alvarado-Sánchez B, Hernández-Castro B, Portales-Pérez D, Baranda L, Layseca-Espinosa E, Abud-Mendoza C, et al. Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2006;27:110-118.
23. Kleczynska W, Jakiela B, Plutecka H, Milewski M, Sanak M, Musial J. Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus. *Folia Histochem Cytobiol*. 2011;49:646-653.
24. Margiotta D, Navarini L, Vadacca M, Basta F, Lo Vullo M, Pignataro F, et al. Relationship between leptin and regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20:636-641.
25. Venigalla RK, Tretter T, Krienke S, Max R, Eckstein V, Blank N, et al. Reduced CD4+, CD25- T cell sensitivity to the suppressive function of CD4+,CD25high,CD127-/low regulatory T cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2120-2130.
26. Yan B, Ye S, Chen G, Kuang M, Shen N, Chen S. Dysfunctional CD4+,CD25+ regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-alpha-producing antigen-presenting cells. *Arthritis Rheum*. 2008;58:801-812.
27. Kim JR, Chae JN, Kim SH, Ha JS. Subpopulations of regulatory T cells in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and Behcet's disease. *J Korean Med Sci*. 2012;27:1009-1013.
28. Mesquita D, De-Melo-Cruvinel W, Araujo J, Pucci F, Salmazi K, Kallas E, et al. Systemic lupus erythematosus exhibits a dynamic and continuum spectrum of effector/regulatory T cells. *Scand J Rheumatol*. 2011;40:41-50.
29. Legorreta-Haquet MV, Chávez-Rueda K, Chávez-Sánchez L, Cervera-Castillo H, Zenteno-Galindo E, Barile-Fabris L, et al. Function of Treg cells decreased in patients with systemic lupus erythematosus due to the effect of prolactin. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2384.
30. Iizuka-Koga M, Nakatsukasa H, Ito M, Akanuma T, Lu Q, Yoshimura A. Induction and maintenance of regulatory T cells by transcription factors and epigenetic modifications. *J Autoimmun*. 2017;83:113-121.
31. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, Niwa A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*. 2009;30:899-911.
32. Pan X, Yuan X, Zheng Y, Wang W, Shan J, Lin F, et al. Increased CD45RA+ FoxP3(low) regulatory T cells with impaired suppressive function in patients with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2012;7:e34662.
33. Grzanka J, Leveson-Gower D, Golab K, Wang XJ, Marek-Trzonkowska N, Krzystyniak A, et al. FoxP3, Helios, and SATB1: roles and relationships in regulatory T cells. *Int Immunopharmacol*. 2013;16:343-347.
34. Sugita K, Hanakawa S, Honda T, Kondoh G, Miyachi Y, Kabashima K, et al. Generation of Helios reporter mice and an evaluation of the suppressive capacity of Helios(+) regulatory T cells in vitro. *Exp Dermatol*. 2015;24:554-556.
35. Alexander T, Sattler A, Templin L, Kohler S, Groß C, Meisel A, et al. Foxp3+ Helios+ regulatory T cells are expanded in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1549-1558.
36. Golding A, Hasni S, Illei G, Shevach EM. The percentage of FoxP3+Helios+ Treg cells correlates positively with disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2013;65:2898-2906.
37. Vitales-Noyola M, Doníz-Padilla L, Álvarez-Quiroga C, Monsiváis-Urenda A, Portillo-Salazar H, González-Amaro R. Quantitative and functional analysis of CD69+ NKG2D+ T regulatory cells in healthy subjects. *Hum Immunol*. 2015;76:511-518.
38. Vitales-Noyola M, Ocegüera-Maldonado B, Niño-Moreno P, Baltazar-Benítez N, Baranda L, Layseca-Espinosa E, et al. Patients with systemic lupus erythematosus show increased levels and defective function of CD69(+) T regulatory cells. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:2513829.
39. Dai Z, Turtle CJ, Booth GC, Riddell SR, Gooley TA, Stevens AM, et al. Normally occurring NKG2D+ CD4+ T cells are immunosuppressive and inversely correlated with disease activity in juvenile-onset lupus. *J Exp Med*. 2009;206:793-805.
40. Zhu Y, Zou L, Liu YC. T follicular helper cells, T follicular regulatory cells and autoimmunity. *Int Immunol*. 2016;28:173-179.
41. Ding Y, Li J, Yang P, Luo B, Wu Q, Zajac AJ, et al. Interleukin-21 promotes germinal center reaction by skewing the follicular regulatory T cell to follicular helper T cell balance in autoimmune BXD2 mice. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:2601-2612.
42. Ma L, Zhao P, Jiang Z, Shan Y, Jiang Y. Imbalance of different types of CD4(+) forkhead box protein 3 (FoxP3)(+) T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2013;174:345-355.
43. Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2007;178:2579-2588.
44. Humrich JY, Riemekasten G. Restoring regulation-IL-2 therapy in systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12:1153-1160.
45. Bacher N, Raker V, Hofmann C, Graulich E, Schwenk M, Baumgrass R, et al. Interferon-alpha suppresses cAMP to disarm human regulatory T cells. *Cancer Res*. 2013;73:5647-5656.
46. Liu Y, Liu A, Iikuni N, Xu H, Shi FD, La-Cava A. Regulatory CD4+ T cells promote B cell anergy in murine lupus. *J Immunol*. 2014;192:4069-4073.
47. Lam E, Choi SH, Pareek TK, Kim BG, Letterio JJ. Cyclin-dependent kinase 5 represses Foxp3 gene expression and Treg development through specific phosphorylation of Stat3 at Serine 727. *Mol Immunol*. 2015; 67:317-324.
48. Abdel Galil SM, Ezzeldin N, El-Boshy ME. The role of serum IL-17 and IL-6 as biomarkers of disease activity and predictors of remission in patients with lupus nephritis. *Cytokine*. 2015;76:280-287.
49. Jordan SC, Choi J, Kim I, Wu G, Toyoda M, Shin B, et al. Interleukin-6, A cytokine critical to mediation of inflammation, autoimmunity and allograft rejection: therapeutic implications of IL-6 receptor blockade. *Transplantation*. 2017;101:32-44.
50. Grant CR, Liberla R, Mieli-Vergani G, Vergani D, Longhi MS. Regulatory T-cells in autoimmune diseases: challenges, controversies and yet-unanswered questions. *Autoimmun Rev*. 2015;14:105-116.
51. Basu R, Hattori RD, Weaver CT. The Th17 family: flexibility follows function. *Immunol Rev*. 2013;252:89-103.
52. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. Human T helper type 1 dichotomy: origin, phenotype and biological activities. *Immunology*. 2015;144:343-351.
53. Spence A, Klementowicz JE, Bluestone JA, Tang Q. Targeting Treg signaling for the treatment of autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*. 2015;37:11-20.
54. Yan JJ, Jambalдорж E, Lee JG, Jang JY, Shim JM, Han M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor treatment ameliorates lupus nephritis through the expansion of regulatory T cells. *BMC Nephrol*. 2016;17:175.
55. Mathian A, Jouenne R, Chader D, Cohen-Aubart F, Haroche J, Fadlallah J, et al. Regulatory T cell responses to high-dose methylprednisolone in active systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2015;10:e0143689.
56. Vigna-Pérez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopoulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of Rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther*. 2006;8:R83.
57. Petrillo MG, Ronchetti S, Ricci E, Alunno A, Gerli R, Nocentini G, et al. GTR+ regulatory T cells in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015(2);14:117-126.
58. Durcan L, Petri M. Immunomodulators in SLE: clinical evidence and immunologic actions. *J Autoimmun*. 2016;74:73-84.
59. Wang D, Huang S, Yuan X, Liang J, Xu R, Yao G, et al. The regulation of the Treg/Th17 balance by mesenchymal stem cells in human systemic lupus erythematosus. *Cell Mol Immunol*. 2017;14:423-431.
60. Miyara M, Chader D, Burlion A, Goldstein J, Sterlin D, Norol F, et al. Combination of IL-2, rapamycin, DNA methyltransferase and histone deacetylase inhibitors for the expansion of human regulatory T cells. *Oncotarget*. 2016;8:104733-104444.