



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Rol de los linfocitos Th17 en la autoinmunidad y el cáncer: una revisión bibliográfica.

Ciclo de Metodología Científica II 2024

Grupo 101

Investigadores: Agustin Ferreira¹, Eugenia González¹, Federico Flores¹, Ivan Undarzón¹, Juan Barberousse¹, Victoria Di Sessa¹.

Orientadores: Daniela Olivera², Sofía Russo².

Filiaciones:

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2024-Facultad de Medicina-Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

² Departamento de Inmunobiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR)

Índice de contenidos

Índice de figuras.....	2
Abreviaturas.....	2
Resumen.....	3
Introducción:.....	6
Objetivos.....	7
Metodología de búsqueda.....	7
Linfocitos Th17 y su función dual.....	8
Linfocitos Th17 en la esclerosis múltiple, un enfoque a la autoinmunidad.....	13
Linfocitos Th17 en el cáncer.....	17
Perspectivas terapéuticas.....	21
Conclusiones finales.....	25
Bibliografía.....	26
Anexo 1.....	30
Anexo 2.....	37

Índice de figuras

Figura 1. Graphical abstract.....	5
Figura 2. Diferenciación de las células Th17.....	9
Figura 3. Células Th17 y sus citoquinas en el espectro de la patología.....	11
Figura 4. El rol de los Treg en la patogénesis de la EM.....	15
Figura 5. Plasticidad Th17 y acción Th1 y Treg en el microambiente tumoral.....	21

Abreviaturas

AG	Acetato de glatiramer	LCR	Líquido cefalorraquídeo
APC	Célula presentadora de antígeno	RDI	Regiones de interés
ARN	Ácido ribonucleico	RORYT	Receptor gamma relacionado al receptor de ácido retinoico
EAE	Encefalomiелitis autoinmune experimental	SNC	Sistema nervioso central
EII	Enfermedad inflamatoria intestinal	STAT	Transductor de señal y activador de la transcripción

EM	Esclerosis múltiple	TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta
FoxP3	Forkhead box P3	Th	Células T helper
GM-CSF	Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos	Treg	Célula T reguladora
IFN-γ	Interferón gamma	VLA4	Very Late Antigen 4
IL	Interleuquina	VCAM1	Molécula de adhesión vascular 1

Resumen

El sistema inmune es una extensa y compleja red formada por distintos tipos celulares y moléculas solubles, que dan lugar a la inmunidad celular y humoral. Ambas funcionan en conjunto para garantizar el óptimo funcionamiento de este sistema. Hablando específicamente de la inmunidad celular, se encuentran los linfocitos T CD4⁺ que se diferencian en distintas subpoblaciones, entre ellas las células T helper (Th) 17 que expresan el receptor gamma relacionado al receptor de ácido retinoico (ROR γ T) y diversas citoquinas como la interleuquina (IL) 17. Estas células, de naturaleza heterogénea, participan de la homeostasis de los tejidos y se han visto involucradas en la génesis de diversas patologías. Con el avance de la tecnología, se ha intentado comprender su plasticidad y su comportamiento en los diferentes microambientes dentro del organismo, así como los procesos de diferenciación celular que resultan en fenotipos pro-inflamatorios o reguladores.

En esta revisión se analizará el rol de los linfocitos Th17, se discutirá sobre su plasticidad y dualidad en cuanto a su rol en el cáncer, así como en la autoinmunidad, específicamente en la esclerosis múltiple (EM). Para esto, se realizará una revisión bibliográfica a partir de la búsqueda exhaustiva de artículos de investigación científica, mediante la utilización de bibliotecas virtuales, así como otras bases de datos.

Es de suma importancia comprender el rol dual de los linfocitos Th17 en las diversas patologías para así poder reflexionar sobre posibles oportunidades terapéuticas y estrategias para el tratamiento tanto del cáncer como de la EM.

Palabras clave usadas: Th17 cells - Th17 AND Plasticity - Th17 AND Autoimmunity - Th17 AND Multiple sclerosis - Th17 AND Cancer.

Abstract

The immune system is an extensive and complex network made up of different cell types and soluble molecules, which give rise to cellular and humoral immunity. Both work together to guarantee the optimal functioning of this system. Regarding cellular immunity, there are CD4⁺ T lymphocytes that differentiate into different subpopulations, including Th17 cells that express ROR γ T and various cytokines such as IL-17. These cells, of heterogeneous nature, participate in tissue homeostasis and have been involved in the genesis of various pathologies. With the advancement of technology, attempts have been made to understand their plasticity and behavior in the different microenvironments within the organism, as well as the cellular differentiation processes that result in pro-inflammatory or regulatory phenotypes.

In this review, the role of Th17 lymphocytes will be analyzed, and their plasticity and duality will be discussed in terms of their role in cancer, as well as in autoimmunity, specifically in multiple sclerosis. To achieve this, a bibliographic review will be carried out based on an exhaustive search of scientific research articles, through the use of virtual libraries, as well as other databases.

It is of utmost importance to understand the dual role of Th17 lymphocytes in various pathologies in order to reflect on possible therapeutic opportunities and strategies for the treatment of both cancer and multiple sclerosis.

Keywords used: Th17 cells - Th17 AND Plasticity - Th17 AND Autoimmunity - Th17 AND Multiple sclerosis - Th17 AND Cancer.

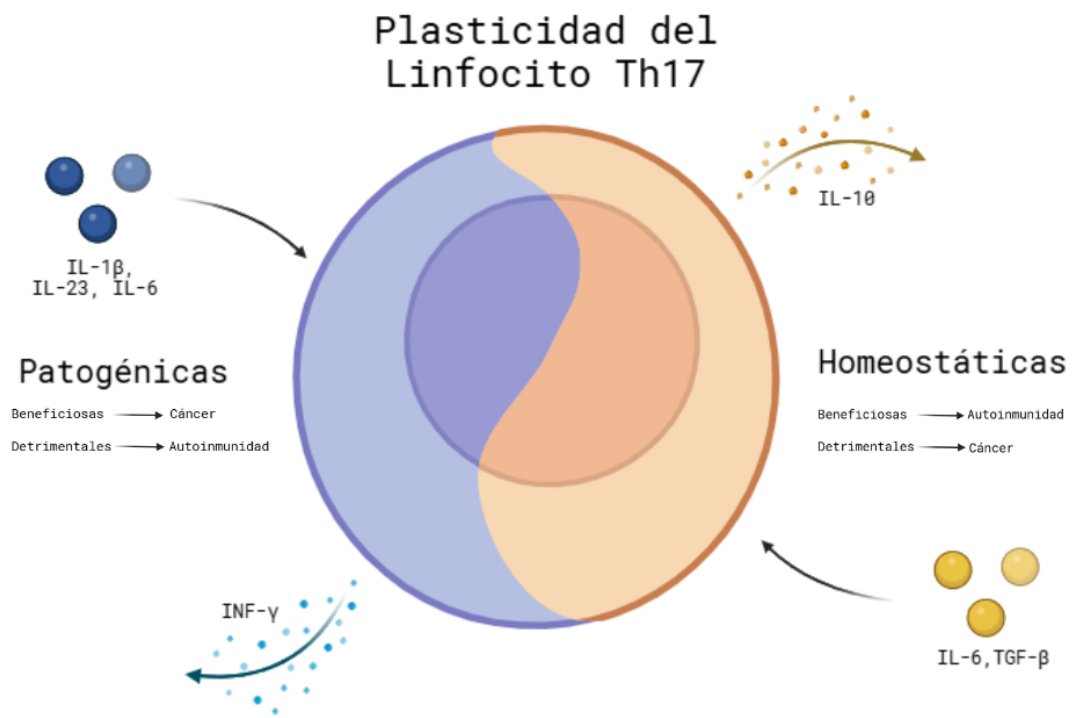


Figura 1: Graphical abstract. Plasticidad de las células Th17. Creado con BioRender.

Introducción:

El sistema inmune es una extensa red formada por diversos tipos celulares, las cuales conforman la inmunidad celular que interactúa con la inmunidad humoral. Ambas funcionan en conjunto para garantizar la defensa del organismo (1). Las células T $CD4^+$ tienen un rol central en la respuesta inmune. A través de procesos de diferenciación y proliferación celular, adquieren su capacidad de proteger a los tejidos de diversos patógenos (2). Son células pertenecientes a la inmunidad adaptativa, capaces de reconocer a los antígenos presentados por las células presentadoras de antígenos (APC). Estas se diferencian en una gran variedad de linajes dependiendo de señales del microambiente, así como diferentes células y citoquinas que lo rodean (1). A su vez, estos linajes celulares tienen la capacidad de moverse en un espectro fenotípico dependiendo del entorno en el que se encuentren (3). Las células T vírgenes maduran en el timo y circulan entre los órganos linfoides secundarios, buscando antígenos que son presentados por las células presentadoras de antígenos (4). Cuando este encuentro ocurre, la diferenciación hacia célula efectora va a estar condicionada por el microambiente que lo rodea, el tipo de APC, la fuerza de estimulación del receptor de la célula T, la coexistencia de otras células del sistema inmune innato y de citoquinas (5).

Las células T $CD4^+$ pueden diferenciarse en distintos tipos de células T helper, como las células Th1, Th2, Tfh, T reguladoras (Treg), Th9, Th22 y Th17. Estas últimas, se caracterizan por producir citoquinas como la IL-17A, IL-17F, IL-22 y expresan el factor de transcripción ROR γ T (1). Esto les permite llevar a cabo funciones inmunomoduladoras específicas (4).

Las células Th17 tienen un rol clave en la defensa contra bacterias extracelulares y hongos mediante el reclutamiento de neutrófilos. Esta función es llevada a cabo por la IL-17. Las células Th17 también secretan IL-22, encargada de mantener la función e integridad epitelial (2,6). Se ha visto que una vez diferenciadas y bajo ciertas condiciones, expresan citoquinas proinflamatorias mientras que por el contrario, bajo otras influencias, sufren cambios en su sistema efector que les permite presentar

un perfil regulador (2). Esta reprogramación en su fenotipo efector puede ser explicada por la plasticidad que presentan las células Th17.

Con el paso de los años, se ha intentado comprender su comportamiento en el organismo. Aún con el avance de la tecnología, la plasticidad de estas células ha generado diversas dificultades en su estudio, esto ocasiona que aún hayan grandes incógnitas en sus funciones y cómo estas podrían utilizarse como diana en diferentes tratamientos. En esta revisión, se explorará el rol del microambiente y la corriente de citoquinas en la plasticidad de las células Th17, así como su contribución en el cáncer y en la autoinmunidad, específicamente, en la EM.

Objetivos

Objetivo general: Analizar el rol dual de los linfocitos Th17 en diferentes patologías.

Objetivos específicos:

- Discutir la plasticidad de los linfocitos Th17.
- Indagar el rol de los linfocitos Th17 en la autoinmunidad, enfocado en esclerosis múltiple.
- Indagar el rol de los linfocitos Th17 en el cáncer.
- Reflexionar sobre las oportunidades terapéuticas de intervenir a los linfocitos Th17 en la patología autoinmune y el cáncer.

Metodología de búsqueda

Para la realización de esta revisión bibliográfica se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos de investigación científica mediante: PubMed, Cochrane, Scielo, Google Académico, Timbo, entre otras. Se incluyeron en esta revisión, artículos realizados en los últimos diez años, tanto en inglés como en español, priorizando los primeros. No se excluyeron diseños específicos. Por otra parte, se realizó una tabla de extracción de datos, que incluye parte de la bibliografía usada, que permite visualizar el proceso de selección [Anexo 1].

Linfocitos Th17 y su función dual

En la diferenciación de los Th17 intervienen diversas citoquinas, siendo las más determinantes IL-6, IL-21, IL-23 y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), las cuales terminan fomentando la expresión de ROR γ T a partir del gen *RORC*, que en última instancia induce la síntesis de IL-17 (6). Para que esto suceda tienen que darse una serie de señales, mediadas principalmente por IL-6. La cascada de señalización comienza cuando el linfocito no diferenciado o *naïve*, capta el TGF- β producido por APCs que reconocieron un antígeno y por otras diversas células (4), como las células epiteliales (de ahí una de las explicaciones de la presencia elevada de Th17 en el intestino) (5). El TGF- β por un lado inhibe la diferenciación hacia Th1 y Th2 (lo que fomenta indirectamente la proliferación de los Th17) y por otro, induce la expresión de ROR γ T y Forkhead box P3 (FoxP3). Este último inhibe la expresión de ROR γ T y por tanto el desarrollo de Th17. Sin embargo, la señal de IL-6 proveniente de forma paracrina de las APCs causa la expresión del transductor de señal y activador de la transcripción (*STAT*) 3, que a su vez bloquea a FoxP3, permitiendo así la producción de ROR γ T. Además de la producción de IL-17, ROR γ T induce la producción de IL-21 en los Th17 en proceso de diferenciación, que actúa de forma autócrina y promueve la expresión de *STAT3*, que además de bloquear la acción de FoxP3, induce la expresión del receptor de IL-23. La interacción de la IL-23 con su receptor activa aún más a *STAT3* y estabiliza el fenotipo Th17 (4). Este proceso se ve representado en la Figura 2.

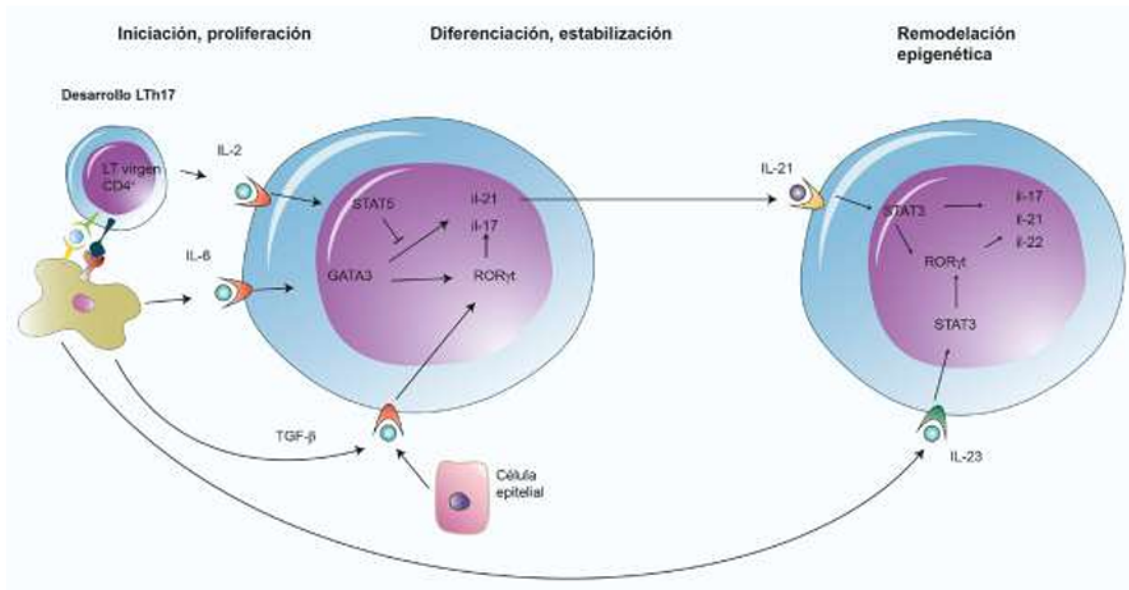


Figura 2. Diferenciación de las células Th17. La imagen muestra la diferenciación de los linfocitos Th17. El microambiente de las células T rico en IL-6, TGF- β , IL-21 y IL-23 promueve la producción de ROR γ t, estabilizando las Th17. Imagen extraída de “*Bases de la inmunología clínica*”, segunda edición, Aguilar, L. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 2019 (4).

A su vez, las células Th17 tienen la particular característica de presentar una dualidad en cuanto a sus funciones. Esto es posible gracias a que las Th17 pueden expresar un fenotipo que actúa en favor de la homeostasis y otro que fomenta la inflamación (2,7). Las Th17 homeostáticas (o clásicas) son células con un perfil similar a la células Treg, ya que además de expresar IL-17 también expresan IL-10, una citoquina inmunomoduladora (2). Por otro lado, las Th17 también pueden presentar un perfil inflamatorio, que cumplen un rol en la defensa contra microorganismos extracelulares, más cercano a las Th1 (Th1-like Th17, o Th17/Th1), por su expresión de interferón gamma (IFN- γ) y del factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), además de las citoquinas propias de las Th17. Este perfil ha sido descrito también como “Th17 patogénicas” por su alta presencia en pacientes con enfermedades autoinmunes (2,7). Ejemplo de esto es la Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la cual se ha asociado a elevadas concentraciones de Th17/Th1 productoras de IFN- γ (8,9). En la Figura 3 se muestra de forma

esquemática cuales son las citoquinas a través de las cuales las células Th17 intervienen en diferentes patologías. Lo que determina el fenotipo de las Th17 es el microambiente que las rodea, principalmente la presencia de distintos tipos de citoquinas. En el caso de las Th17 homeostáticas, hace falta la presencia principalmente de IL-6 y TGF- β , siendo la primera la principal estimuladora (7). Estas células contribuyen a la homeostasis tisular por acción de IL-10, por su expresión de los factores de transcripción MAF, AHR e IKZF3 involucrados en la regulación y expresión de dicha citoquina (2). Por otra lado, las Th17 patogénicas aparecen en un microambiente donde predominan IL-1 β e IL-23 en elevadas concentraciones (10,11). De hecho, en ausencia de IL-23 las Th17 pierden la capacidad de secretar IFN- γ (2). Esta dualidad de patrones efectores demuestra la gran heterogeneidad de las Th17 en cuanto a su fenotipo y funciones.

Desde un punto de vista metabólico, se ha visto que las células Th17 pueden usar diferentes vías metabólicas según el fenotipo expresado. Cuando actúan con perfil inflamatorio tienen una preferencia por el metabolismo glicolítico, glutaminolítico y de las pentosas fosfato, al igual que otras células T efectoras de vida corta como las Th1 y Th2. En contraposición, en su perfil regulador, al igual que linajes de vida media más larga como las células Treg y las células T memoria, se apoyan más en la fosforilación oxidativa y oxidación de ácidos grasos para cubrir sus necesidades energéticas (12,13).

Otra característica de las Th17 es que tienen gran plasticidad, ya que una vez diferenciadas, tienen la capacidad de transdiferenciarse en otros tipos celulares (2). A partir de los Th17/Th1, se da la transdiferenciación a los llamados Th1 no clásicos, lo que sucede cuando se pierde la expresión de IL-17 pero manteniendo la de IFN- γ únicamente (14). A su vez se ha planteado la posibilidad de plasticidad de las Th17 homeostáticas a un perfil muy cercano al de las Treg, las llamadas Th17reg, sin embargo este evento ha sido estudiado en modelos murinos y aún no se ha logrado reportar en modelos humanos (2).

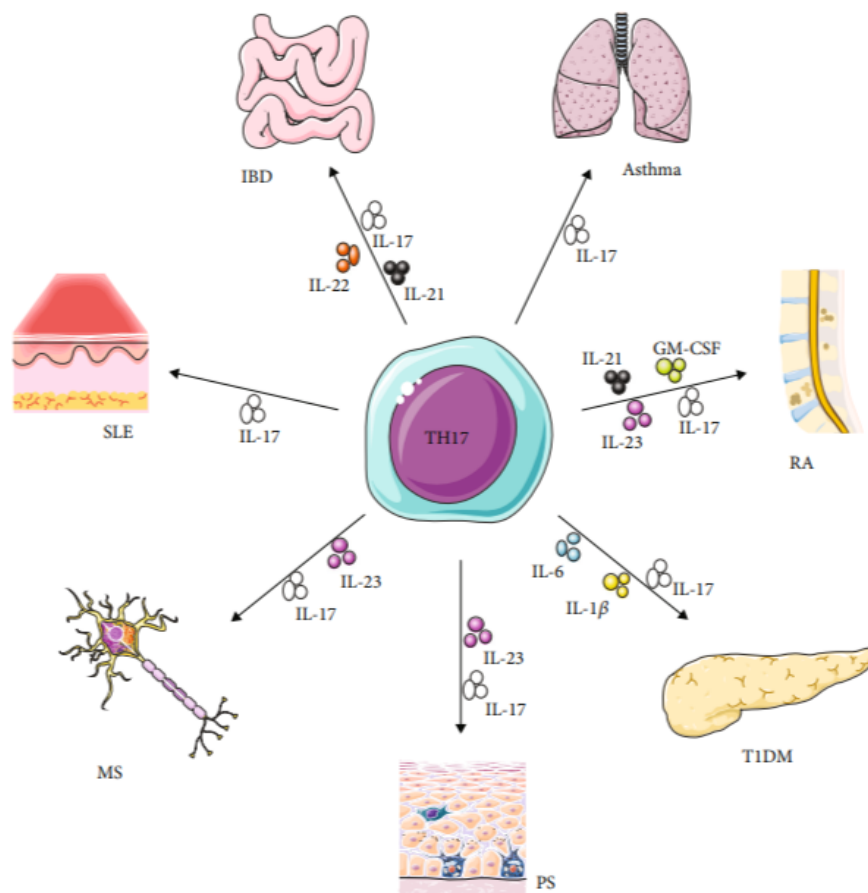


Figura 3. Células Th17 y sus citoquinas en el espectro de la patología. La imagen muestra cómo se involucran los Th17 y las citoquinas que producen en diversas patologías. Imagen extraída de "*Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease Cytokines, Plasticity, and Therapies*", Zhao. J et al, *Journal of Immunology Research*, 2021 (8).

La gran plasticidad y heterogeneidad de los Th17 podrían estar justificados por cambios epigenéticos en el genoma de estas células (15). Estos procesos forman parte de programas de regulación transcripcional que permite mantener las funciones específicas de las células, sin cambiar la secuencia del ADN (15,16).

En un estudio realizado en 2015 por Mazzoni et al. se buscó investigar los patrones epigenéticos de subpoblaciones de células T, en particular Th17 (y sus derivados) y Th1. Se evaluaron los patrones de metilación de los genes *RORC2*, *TBX21*, *IL17A*, *IL17F* e *IFNG* a través del análisis de la homología de secuencias entre humanos y ratones (16). Este

análisis genético se realizó sobre clones o células circulantes, obtenidas a partir de sangre periférica o líquido sinovial de pacientes con artritis idiopática juvenil (16). Las células que utilizaron se caracterizaban por presentar fenotipos Th17, Th17/Th1, Th1 y Th1 no clásicas (16). Como se mencionó previamente las células Th1 no clásicas son linfocitos que derivan de los Th17/Th1 cuando estos pierden la capacidad de secretar IL-17 y pasan a producir IFN- γ únicamente, manteniendo la expresión de ROR γ T, CD161 y CCR6 (14). Se seleccionó como regiones de interés (RDI) a los promotores de los genes *IL17A* e *IL17F* (16). Del análisis de la metilación de estas RDI se obtuvo que hay una mayor desmetilación de estos en Th17, Th17/Th1 y Th1 no clásicos, siendo completa en los dos primeros y parcial en el tercero (16). Sin embargo, estas mismas regiones se encontraron completamente metiladas, es decir inaccesibles a factores de transcripción, en los Th1 y en linfocitos T CD4⁺ vírgenes (16). Este hallazgo apoya la idea de que el origen de los Th1 no clásicos no está en los Th1, sino en los Th17. Por otro lado, al analizar el promotor del gen *IFNG*, se observó elevada metilación y silenciamiento génico en células Th17 y T CD4⁺ vírgenes, mientras que en Th1, Th17/Th1 y Th1 no clásicas se encontraba des-metilada, favoreciendo así la expresión de esta citoquina (16). En este caso, el análisis epigenético sustenta el concepto de que las Th1 no clásicas derivadas de Th17 actúan como Th1, produciendo IFN- γ , a diferencia de sus progenitoras. También se quiso evaluar los factores de transcripción involucrados en el desarrollo de los Th17 y Th1, por lo que se analizó una RDI de *RORC2* y de *TBX21* (16). De este análisis se destaca que las células Th1 no clásicas presentan marcada desmetilación tanto para la RDI de *RORC2* como de *TBX21*, apoyando aún más el hecho de que estas células presentan un origen en las Th17 pero actúan y funcionan como Th1.

Este concepto de plasticidad y el abanico de roles inmunológicos que presentan las Th17, es un terreno ya explorado con el objetivo de encontrar opciones terapéuticas. Con este fin, se ha buscado interferir en los agentes que promueven la inflamación crónica, intentando conservar las funciones homeostáticas y beneficiosas de las Th17 y las citoquinas que estas producen. Un ejemplo de agente biológico desarrollado es el secukinumab,

un anticuerpo monoclonal IgG1 de origen humano que tiene como acción la inhibición de la IL-17A. La IL-17A es una citoquina proinflamatoria que en condiciones normales cumple un rol protector en mucosas, sin embargo a niveles elevados desarrolla un carácter patológico y se ha asociado con patología autoinmune. El secukinumab ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento de psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. En general, el secukinumab ha mostrado tener un perfil de seguridad adecuado y no se ha demostrado que presente efectos ni reacciones adversas graves o potencialmente mortales (17).

Linfocitos Th17 en la esclerosis múltiple, un enfoque a la autoinmunidad

La EM es una enfermedad de etiología autoinmune, que cursa con inflamación crónica y desmielinización del sistema nervioso central (SNC). En esta, se produce la destrucción de las vainas de mielina comprometiendo a su vez axones y cuerpos neuronales, lo que ocasiona un deterioro en la transmisión neuronal y alteraciones de la función cerebral. Esto tiene consecuencias a nivel del SNC generando una amplia gama de síntomas, entre los que se destacan tanto alteraciones sensitivas como motoras, fatiga, dolor, espasticidad, disfunción vesical, déficit cognitivo, deterioro del equilibrio y la movilidad, entre otros (18). El diagnóstico de esta enfermedad va a tener un pilar clínico guiado por síntomas y un pilar imagenológico, en el cual se reflejan lesiones a nivel del SNC identificados con resonancia magnética (19).

Es una enfermedad que se puede diagnosticar en los distintos grupos etarios, con un pico caracterizado entre los 20 y 40 años de edad, con una mayor prevalencia en el sexo femenino (18). La prevalencia de la enfermedad varía globalmente según las características geográficas y ambientales. El norte de Europa y Norteamérica son las regiones con mayor prevalencia (20). Además, factores ambientales como la exposición a radiación UV, niveles de vitamina D, consumo de tabaco, infección el virus de Epstein-Barr y factores genéticos, podrían estar implicados en la génesis

y mantenimiento de la patología (18). La enfermedad puede presentarse en varios subtipos según su curso clínico:

- **Remitente-recurrente:** Afecta al 85% de los pacientes, caracterizada por episodios agudos de síntomas neurológicos seguidos de recuperaciones (21).
- **Secundariamente progresiva:** Surge 10-20 años después de la forma remitente-recurrente, con un empeoramiento gradual de los síntomas neurológicos y pocas remisiones (21).
- **Primariamente progresiva:** Representa al 15% de los pacientes, con síntomas neurológicos progresivos desde el inicio sin remisiones (21).
- **Progresiva-recurrente:** Una variante de la forma primaria progresiva, con recaídas raras y una progresión lenta, y pocas lesiones visibles en estudios de imagen (21).

La principal etiología de esta enfermedad es de carácter autoinmune, aunque todavía no se comprende completamente su patogenia. La autoinmunidad va a estar mediada tanto por la inmunidad innata, en la cual van a participar macrófagos, neutrófilos y células dendríticas, así como por la inmunidad adaptativa, donde el rol principal va a estar dado por la acción de linfocitos T y B autorreactivos (22).

La primera evidencia de autoinmunidad en la EM fue descrita hace más de 100 años, pero no fue hasta 2005 cuando se descubrieron por primera vez las células Th17. A partir de este momento, empezaron a desarrollarse más estudios e investigaciones tratando de entender mejor el contexto autoinmune de la EM y el rol que desempeñan las células Th17 en este proceso (22).

Como ya se mencionó anteriormente, la patogénesis de la EM se basa en la autorreactividad contra las proteínas de mielina, las cuales constituyen las vainas de mielina. Para que ocurra la autorreactividad van a tener un rol muy importantes las APCs, las cuales van a presentar antígenos de mielina, desencadenando la activación y diferenciación de células patógenas como Th1 y Th17, que a su vez van a producir citoquinas proinflamatorias como IFN- γ , TNF e IL-17 (18). La IL-17 producida por estas células tiene la

capacidad de alterar la barrera hematoencefálica, al inducir la producción de especies reactivas del oxígeno. Por su parte, las células endoteliales de pacientes con EM expresan altos niveles de receptores para IL-17 lo cual facilita la infiltración de linfocitos al SNC. Luego de la alteración de la barrera hematoencefálica, los linfocitos Th17 específicos para mielina pueden ingresar al SNC y liberar granzima B apoptótica, que causa daño neuronal (22). Esta activación de linfocitos encefalitogénicos podría ser suprimida por linfocitos T reguladores que en condiciones fisiológicas amortiguan la respuesta inflamatoria de las células T y B efectoras, lo que se ilustra en la Figura 4. Sin embargo, en estados fisiopatológicos como el de la EM, la capacidad de las células Treg para mitigar la inflamación se reduce, persistiendo así un estado proinflamatorio. En acuerdo, existe una reducción del número y actividad de los Treg circulantes en los pacientes con EM que correlaciona con una exacerbación de los síntomas de la enfermedad (18).

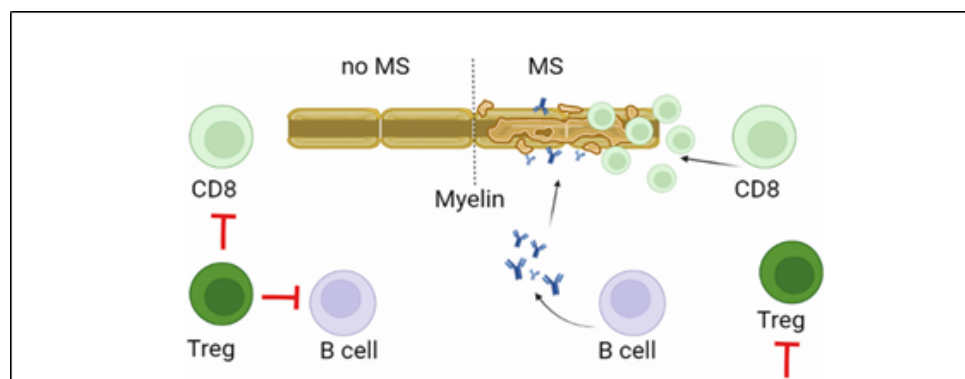


Figura 4. El rol de los Treg en la patogénesis de la EM. Los Treg controlan la homeostasis inmunitaria regulando la diferenciación y supervivencia de CD8⁺ y linfocitos B autorreactivos. En la EM hay una disminución de la actividad de los Treg, que junto con un recuento más bajo de estos podrían reducir la capacidad reguladora de los Treg promoviendo así la supervivencia y proliferación de las células CD8⁺ y linfocitos B reactivos a la vaina de mielina. Imagen extraída de "Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target" Liu, R., et al, *Front Immunol*, 2022 (18).

La evidencia sobre la fisiopatogenia de la EM se ha descrito principalmente por analogía con la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), un modelo animal en ratones que ha contribuido significativamente al conocimiento sobre las enfermedades autoinmunes del SNC (23). En numerosos estudios se ha observado que ratones deficientes

genéticamente para IL-23 no producían IL-17, y mostraban resistencia a la inducción de la EAE, demostrando la necesidad de la IL-23 para la amplificación y mantenimiento de las células Th17 patogénicas. De igual manera, se vio que la depleción de Th17 resultó en ratones resistentes al desarrollo de la enfermedad. Además, la neutralización de IL-17 resultó en un curso más leve de la enfermedad (22). En acuerdo, ratones carentes de ROR γ T mostraron un inicio más tardío y una progresión más leve de EAE (24).

Si bien hay un gran número de estudios que demuestran la importancia de las células Th17, otros han sugerido que las células Th1 también son mediadores importantes de la patología en el modelo de EAE. De todos modos, las células Th17 tendrían un rol más determinante en la severidad de la enfermedad, ya que la transferencia de células Th17 induce una EAE más grave en comparación con la transferencia de células Th1 (23). Cabe destacar que, en el contexto de la EAE, las células Th17 co-expresan junto con ROR γ T al factor de transcripción T-bet. Este último no solo favorece la diferenciación a Th17 efectoras capaces de secretar IFN- γ , sino que también es el regulador maestro para la diferenciación de células Th1 (22). En este sentido, la inflamación mediada por células Th1 y Th17 induce el reclutamiento de distintas poblaciones leucocitarias en el modelo de EAE. Cuando la inflamación es producida por Th1 se induce principalmente la infiltración de macrófagos, mientras que cuando la enfermedad es inducida por células Th17 predominan los neutrófilos. Además, las células Th17 causan principalmente lesiones a nivel cerebral, mientras que las células Th1 inducen predominantemente inflamación y lesiones de la médula espinal. A su vez, en ambos casos, el potencial encefalitogénico de células Th1 y Th17 dependería de la producción de GM-CSF, la secreción de esta citoquina es capaz de promover el desarrollo de células T autorreactivas, específicas contra la vaina de mielina. De hecho, la deficiencia de GM-CSF impide la inducción de la EAE (23).

En base a la bibliografía planteada es incuestionable que dentro de los linfocitos T CD4⁺ cooperadores, las células Th17 tienen un rol primordial en el desarrollo de la EAE. Esta función también estaría afectada por la

presencia de linfocitos Treg. De hecho, en animales con EAE, se observó un desequilibrio en las poblaciones Treg/Th17. Al inicio de la enfermedad, los niveles de Treg disminuyeron y los de Th17 aumentaron en sangre y en bazo, mientras que ambas poblaciones aumentaron en el SNC. De manera interesante, este desequilibrio pudo ser corregido mediante el trasplante de células madre neuronales, asemejando los niveles de Treg/Th17 a los encontrados en la sangre y el bazo de los controles sanos (25).

El rol de las células Th17 en la EM, no solo ha sido evidenciado en modelos animales, sino también a través de estudios histopatológicos en la clínica. Se ha detectado una mayor frecuencia de células Th17 y niveles de ácido ribonucleico (ARN) mensajero de IL-17 en lesiones cerebrales de pacientes con EM en comparación con individuos sanos (22). Además, en análisis de muestras de sangre periférica y líquido cefalorraquídeo (LCR), se vio que en pacientes con EM activa había un mayor número de células Th17 en comparación con individuos sanos o con pacientes con enfermedad inactiva (22).

Con respecto al estilo de vida, se ha visto que este también juega un rol importante en la patogénesis de la EM. Se ha observado que factores de la dieta, como la ingesta de sal, y el consumo de ciertas sustancias como el tabaco podrían modular de cierta forma la plasticidad de los Th17, favoreciendo la expansión de células Th17 patogénicas efectoras sobre la de células T reguladoras (22).

Linfocitos Th17 en el cáncer

El cáncer es una gran causa de morbilidad a nivel tanto nacional como mundial, siendo la segunda causa de muerte a nivel global (26). Se entiende como cáncer a un grupo de enfermedades en las cuales existe un crecimiento anormal y desmedido de células alteradas genéticamente de un tejido, con el potencial de migrar a otros tejidos u órganos (27). A su vez, las células cancerígenas pueden tener la capacidad de evadir la respuesta inmune a través de diferentes mecanismos (28). Con respecto a esta respuesta inmune, su rol en la patogénesis del cáncer es contradictoria, ya que se ha visto que en ciertos casos puede fomentar el

crecimiento tumoral a través de mecanismos de inflamación crónica, sin embargo, también puede tener la fundamental función de la vigilancia inmunológica y la respuesta antitumoral (29). De igual manera es que las Th17 actúan frente al cáncer, pudiendo desempeñar un rol protumoral o antitumoral dependiendo de las condiciones y el tipo de cáncer (30). En la Figura 5 se muestra como Th17 se comporta en el contexto del cáncer y cómo el entorno celular interviene en su determinación. Esta dualidad funcional de las Th17 puede estar explicada por su gran heterogeneidad funcional y su plasticidad celular, que se comentó anteriormente. Es sabido que los Th1 llevan a cabo funciones antitumorales mientras que los Treg causan la supresión de la respuesta anti-tumoral. Por lo tanto, es lógico plantear que los Th17 al poder tener funciones similares, o directamente al transdiferenciarse a dichas células puedan ejercer el mismo rol dependiendo del contexto (26,31). El rol que puedan llevar a cabo los linfocitos Th17 dependerá del tipo de cáncer y de su microambiente (32). Esto es apoyado por el hecho de que en los tumores existe una mayor presencia e infiltración de Th17 en comparación con tejidos sanos, implicando esto que el tumor y su microambiente estimulan la diferenciación y migración de estas células (32). Tanto es así que el incremento de células Th17 en el microambiente del cáncer está gradualmente comenzando a ser considerado como una característica de esta patología (29). Existen varios mecanismos que atraen y perpetúan la existencia de las células Th17 en el microambiente tumoral, como por ejemplo su reclutamiento por acción de citoquinas como CCL20, CCL17, CCL22, o su conversión desde otros linajes celulares, así como polarización o inducción por presencia de IL-1 β e IL-12, o TGF- β 1 e IL-6, respectivamente (26).

Por esta variabilidad funcional es que se ve que la presencia y acción de los Th17 se asociaría a un buen o mal pronóstico dependiendo del tipo de cáncer y su estadio (29). Es así como por ejemplo en el cáncer de ovario, hay una reducción de la supervivencia ante disminuciones de IL-17 o células Th17 productoras de dicha citoquina, mostrando una influencia positiva antitumoral (33). Por otra parte, está comprobado que en el cáncer de pulmón y colorrectal, sucede lo contrario (34). El microambiente tumoral

tiene un rol central en la progresión del cáncer, y sus interacciones con células del sistema inmune podría permitir comprender mejor esta enfermedad y nuevas oportunidades terapéuticas (26).

Rol pro tumoral de las células Th17

Como hemos mencionado, las células Th17 pueden, según el entorno tumoral, desarrollar una respuesta protumoral. Esta respuesta es llevada a cabo por las citoquinas propias de estas células, siendo clave IL-17, la citoquina insignia de los Th17 (34). Esta citoquina, en ciertos tipos de cáncer, como en el cáncer gástrico, colorrectal, mama, pulmón y pancreático, actúa estimulando la angiogénesis intratumoral (35). Esto es posible debido a que IL-17 promueve la producción de factores altamente angiogénicos, como el factor de crecimiento vascular endotelial, prostaglandina E2 y óxido nítrico (36). Por otro lado, IL-17 también promueve la síntesis de IL-6 y CCL20, que por su parte promueven el reclutamiento de Th17 y expresión de IL-17, perpetuando la reacción protumoral (34). También pueden promover una respuesta pro tumoral dependiente de neutrófilos (34). Otro mecanismo que se ha visto contribuye a la reacción protumoral vía Th17/IL-17 es a través de la disminución del reclutamiento y acumulación de linfocitos T CD8⁺, causada por la inhibición por parte de IL-17 de CXCR3, involucrada en el reclutamiento de dichas células, fomentando la progresión de la enfermedad (37).

También se ha visto que la característica plasticidad de las células Th17 juega un rol pro tumoral gracias al cambio al fenotipo Th17reg, causando la inhibición de la respuesta antitumoral por su producción de IL-10, así como de CD39 y CD73 (36). CD39 y CD73 son ecto nucleótidos que actúan desfosforilando adenosina trifosfato generando adenosina, la cual en el microambiente tumoral actúa como inmunosupresor fomentando la evasión inmunológica (38).

Rol anti tumoral de las células Th17

En contraposición al perfil regulador y protumoral que pueden adoptar los Th17, estos también pueden ejercer un rol importante en la inmunidad antitumoral (26,35). Esta respuesta antitumoral es llevada a cabo por los Th17 a través de distintos mecanismos. Uno de estos mecanismos es a través del reclutamiento de células de la inmunidad adaptativa, tales como células T CD8⁺ y células dendríticas (26,39). Esto ocurre gracias a que la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad por parte de los Th17 permite la activación de estas células citotóxicas, las cuales llegan al sitio tumoral por acción de quimioquinas inflamatorias como CCL20, CCL2, CXCL9 y CXCL10, cuya expresión es promovida por Th17 (26,32,39). Otro mecanismo por el cual los Th17 pueden ejercer su rol antitumoral es a través de su plasticidad hacia el fenotipo Th1, es decir las células Th17/Th1 (39). Estas células producen IFN- γ y TNF, citoquinas altamente citotóxicas y citostáticas contra células cancerígenas, además de que estimulan la respuesta inmune innata y adaptativa (31). A su vez tienen un efecto antiangiogénico debido a que IL-17 (que como se mencionó puede promover la angiogénesis) en asociación con IFN- γ promueven la producción de CXCL9 y CXCL10, potentes agentes antiangiogénicos (29,31).

Estas son solo algunas de las muchas funciones que tienen las Th17 en la patogénesis del cáncer. Si bien a lo largo de los años, se ha progresado en su estudio y caracterización, aún queda mucho por estudiar con el objetivo de hallar nuevos blancos terapéuticos (26).

Un caso clínico interesante fue reportado de un paciente con cáncer de colon metastásico, además de sufrir de psoriasis leve. Durante el tratamiento del cáncer con pembrolizumab (anticuerpo monoclonal anti-PD1) sufrió una reacción aguda con lesiones psoriásicas en más del 75% de su cuerpo, por lo cual se le indica secukinumab (anticuerpo monoclonal anti-IL17A). Lo curioso fue que en simultáneo tuvo una gran mejoría de la psoriasis y una mejoría de su enfermedad oncológica, registrado por marcadores tumorales y tomografía. Este caso apoya la concepción de que la IL-17, y por tanto las Th17, juegan un rol clave en la protección contra tumores (40).

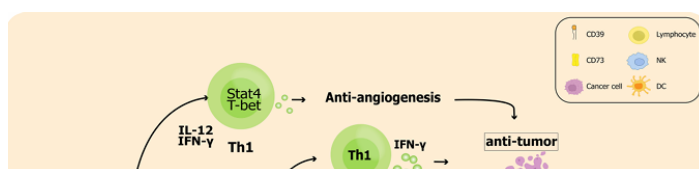


Figura 5. Plasticidad Th17 y acción Th1 y Treg en el microambiente tumoral. En la imagen se ilustra cómo la heterogeneidad y plasticidad celular de las Th17 influye en el rol que tomará en la respuesta inmune frente al cáncer, ya sea pro o antitumoral. También se puede ver las acciones de los Th1 y Treg en dicha respuesta. Imagen extraída de "*The protective and pathogenic role of Th17 cell plasticity and function in the tumor microenvironment*", Pan Y., *Frontiers in Immunology*, 2023 (39).

Perspectivas terapéuticas

Como hemos visto a lo largo de este trabajo, el conocimiento de las células Th17 en el estudio de la patología autoinmunes y el cáncer ha significado un gran avance en la comprensión de su patogenia. Por este motivo es lógico plantear que estas células, así como sus citoquinas asociadas, pueden ser de particular interés como blancos terapéuticos para uso en la práctica clínica.

Th17 en el tratamiento de la esclerosis múltiple

El tratamiento de la EM en la actualidad tiene dos pilares centrales, uno enfocado a tratar los empujes agudos y otro con el objetivo de modificar el curso de la enfermedad, y asociados a estos el tratamiento sintomático (41). El tratamiento de los empujes consiste en el uso de glucocorticoides (19,41). Por otro lado, se utilizan los llamados tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT) para evitar la progresión de la enfermedad a través de la modulación de la respuesta inmune (41). En cuanto a estos tratamientos, existen diferentes opciones, siendo las más usadas las terapias con interferones y el acetato de glatiramer (AG), que actúan disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias (18). Otros ejemplos de agentes DMT actualmente en uso son los anticuerpos monoclonales y los moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato (18,19). Los mecanismos de acción de las terapias mencionadas, así como ejemplos de fármacos utilizados en la práctica clínica se resumen en la Tabla II del Anexo 2.

El AG es un copolímero sintético compuesto de cuatro aminoácidos que es utilizado en el tratamiento de la EM por su efecto inmunomodulador sobre la respuesta inflamatoria y su posible rol en el cambio de un perfil de respuesta inflamatorio a uno antiinflamatorio (42,43). A su vez, puede que

regule la actividad Th17 por diferentes mecanismos. Se ha visto que el AG suprime la expresión de ROR γ T así como de STAT3, ambos elementos cruciales en la diferenciación de los Th17 y expresión de IL-17 (43). Por otro lado también se ha visto que regula negativamente la producción de IL-1 β e IL-6 por APCs, lo que en consecuencia produce un cambio de los Th17 a un fenotipo regulador (43). Junto con el AG, una de las terapias más utilizadas en pacientes con EM es el interferón beta, el cual tiene un efecto terapéutico similar al AG, y promueve el paso de una respuesta inmune proinflamatoria causada por los Th17/Th1 a una respuesta antiinflamatoria (44).

El fingolimod es otro de los fármacos usados en las terapias contra la EM. Es un inhibidor del receptor de la esfingosina-1-fosfato que causa un secuestro de linfocitos en los nódulos linfáticos (45). A su vez, tiene un efecto regulador sobre la respuesta inflamatoria por su regulación negativa de IL-17 e IFN- γ y estimulación de la producción de IL-10 y TGF- β . Esto causa una pérdida del fenotipo patológico de los Th17 y una predominancia de una respuesta inmune antiinflamatoria con aumento de Tregs (45,46).

Un ejemplo de anticuerpo monoclonal aprobado para pacientes con EM es el natalizumab (47). Este reconoce y bloquea VLA4 (*Very Late Antigen 4*), un componente de las integrinas α 4 β 1 y α 4 β 7 encontradas en linfocitos. Al bloquear VLA4 inhibe la interacción con la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM1), impidiendo la migración linfocitaria por la BHE, incluidos los Th17 (48). Se ha reportado que al abandonar el tratamiento con natalizumab ocurre una recaída, en un llamado rebote, con una agravación de la enfermedad previa al tratamiento (49). Esto podría ser causado por la acumulación de células Th1 y Th17 en la circulación periférica, que migran al SNC luego de cesado el tratamiento (48). En este contexto, tratamientos adicionales que eviten la diferenciación hacia Th17 patogénicos podrían ser relevantes para usar en combinación con el natalizumab.

Laquinimod, un derivado de la quinolina-3-carboxamida investigado en estudios preclínicos, ha demostrado tener un impacto positivo en modelos experimentales de autoinmunidad (50,51). Su efecto inmunomodulador se basa en la disminución de la producción de citoquinas

proinflamatorias y el cambio de la respuesta inmune tipo Th1 a una Th2 reguladora. Si bien no se ha encontrado evidencia significativa de su efecto en la EM, se ha visto que regula a la baja la expresión de IL-17 e incluso podría interferir en la diferenciación de células Th17 patogénicas, al disminuir la producción de IL-1 β por parte de los monocitos (51).

Además de las terapias establecidas y de uso clínico, también existen potenciales terapias basadas en nuevos agentes actualmente siendo estudiados en estudios clínicos y preclínicos. Como ejemplo de esto el grupo de *Sacramento et al.* buscó determinar el rol de la serotonina en la patogenia de la EM y como su uso podría involucrarse de forma terapéutica. En el estudio se observó que en cultivos *in vitro* la serotonina atenuaba la producción de citoquinas Th1 y Th17, además de estimular la diferenciación de células Treg y Th17reg (52). En otro estudio, por *Chen et al.*, se buscó evaluar el efecto del magnolol, un polifenol natural, en el modelo de EAE. Se observó que el magnolol causaba una mejoría de la enfermedad al inhibir la diferenciación linfocitaria hacia Th17, permitiendo una regulación del balance Treg/Th17. El efecto fue logrado por actuar sobre las vías STAT, en particular STAT3, inhibiendo la diferenciación de Th17 y la expresión de sus citoquinas, sin afectar a los linajes Th2 o Treg (53).

Th17 en el tratamiento del cáncer

A diferencia de lo que sucede con la EM, el lugar que ocupan las células Th17 en la patogenia y tratamiento del cáncer sigue siendo motivo de debate. A pesar de esto, ya existen estudios que evalúan la posibilidad de modular la actividad de estas células como estrategia terapéutica.

En un trabajo realizado por *Hajimoradi et al.* se estudió el uso de un inhibidor de STAT3 en un modelo experimental de cáncer gástrico. Se observó que la inhibición de STAT3 resultó en una pérdida de viabilidad de las células cancerígenas. Esto ocurre por la disminución en los niveles de TGF- β , causando un cambio en el perfil de diferenciación linfocitaria de

Tregs a Th17 productoras de IFN- γ , aumentando el número de estas últimas (54).

Otro blanco terapéutico que se ha planteado de forma especulativa son los micro ARN. Estos actúan regulando la expresión génica, y se ha postulado que podrían jugar un papel en el balance entre Th17 y Tregs en el contexto del cáncer. Estos micro ARN pueden tener un rol pro o anti tumoral, según hacia qué lado inclinen la balanza, por lo que usarlos como blanco terapéutico podría suponer un gran avance en la terapia oncológica (55).

Las terapias de transferencia de células adoptivas son terapias enfocadas en pacientes con cáncer en las cuales se le administran células inmunes antitumorales exógenas (56). En el contexto de estas terapias, *Chatterjee et al.* investigaron la posibilidad de cultivar células Th17 *ex vivo* en medios ricos en IL-1 β para aumentar su potencial antitumoral. En este estudio se vio que bajo la influencia de IL-1 β , en contraposición al estímulo de TGF- β , se daba una casi nula expresión de CD73. Como ya se mencionó CD73 estimula la progresión tumoral, por lo que su ausencia mostró mejores resultados en la respuesta antitumoral. A su vez se vio que en estas células Th17^{IL-1 β} había un aumento en el consumo de glucosa y un aumento de actividad del metabolismo glicolítico, lo cual es congruente con las altas demandas de células efectoras altamente activas. Sin embargo, en ausencia de TGF- β estas células pierden su capacidad de auto-renovación ("stemness"), por lo que su acción contra células cancerígenas es efectiva pero de vida corta. Esto se vio atenuado sumando al cultivo concentraciones bajas de TGF- β , lo cual mejoró la vida media de estas células sin causar la expresión de CD73, por lo que la capacidad antitumoral se vio intacta. Estas células mostraron ser las más eficaces en la respuesta antitumoral en modelos experimentales (57).

Por último se podrían mencionar las terapias basadas en células CAR-T, las cuales son linfocitos T genéticamente modificados para expresar un receptor quimérico. Esto permite direccionar la respuesta inmune celular a las células cancerígenas sin depender del complejo HLA (58,59). En un estudio realizado por *Wyatt et al.* se evaluó el uso de terapias CAR-T con

células Th17. Se encontró que al disminuir la señal del receptor de la célula T sumado a la estimulación con el coestimulador inducible de CAR-T tiene como producto células CAR-Th17 de mayor capacidad anti-tumoral (60).

Conclusiones finales

Como se ha delineado en esta reseña bibliográfica, los linfocitos Th17 pueden tener un comportamiento dual dado por fenotipos más reguladores o inflamatorios. Esto puede explicarse por el fenómeno de la plasticidad, una característica intrínseca de estas células que las ha llevado a ser muy estudiadas. A su vez, tienen implicaciones descritas en enfermedades autoinmunes como la EM y un rol más discutido en el cáncer.

Debido a su comportamiento y a su relevancia en diversas patologías, se han convertido en los principales blancos terapéuticos de muchos investigadores. Existen actualmente terapias en estadio clínico y preclínico que modulan el rol de estas células, pero lo hacen mayormente de forma indirecta y son minoría las que buscan hacerlo de forma directa. Si bien este camino ha resultado eficiente, creemos importante poder continuar explorando la modulación directa, que admite mayor precisión y especificidad y, que a su vez, permite eliminar posibles efectos secundarios indeseados por la modulación de metabolitos que se encuentran formando parte de otras vías. Este es un proceso difícil, pero las nuevas tecnologías ya están permitiendo lograr este objetivo.

Bibliografía

1. Sallusto F. Heterogeneity of Human CD4+ T Cells Against Microbes. *Annu Rev Immunol.* 20 de mayo de 2016;34(Volume 34, 2016):317-34.
2. Cerboni S, Gehrmann U, Preite S, Mitra S. Cytokine-regulated Th17 plasticity in human health and diseases. *Immunology.* mayo de 2021;163(1):3-18.
3. Yuan S, Norgard RJ, Stanger BZ. Cellular Plasticity in Cancer. *Cancer Discov.* 1 de julio de 2019;9(7):837-51.
4. Aguilar. Aguilar, Jose L. Bases de la Inmunología Clínica. 2 edición. L. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019. 2.ª ed. 2019.
5. Peralta-Zaragoza O, Lagunas-Martínez A, Madrid-Marina V. Factor de crecimiento transformante beta-1: estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. *Salud Pública México.* agosto de 2001;43(4):340-51.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai Shiv. *Cellular and Molecular Immunology.* 8va edition. Elsevier; 2015. 8ª. Elsevier; 2015.
7. Schnell A, Littman DR, Kuchroo VK. TH17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation. *Nat Immunol.* enero de 2023;24(1):19-29.

8. Zhao J, Lu Q, Liu Y, Shi Z, Hu L, Zeng Z, et al. Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies. *J Immunol Res*. 2021;2021(1):8816041.
9. Ueno A, Jeffery L, Kobayashi T, Hibi T, Ghosh S, Jijon H. Th17 plasticity and its relevance to inflammatory bowel disease. *J Autoimmun*. 1 de febrero de 2018;87:38-49.
10. Wu B, Wan Y. Molecular control of pathogenic Th17 cells in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol*. marzo de 2020;80:106187.
11. McGinley AM, Sutton CE, Edwards SC, Leane CM, DeCoursey J, Teixeira A, et al. Interleukin-17A Serves a Priming Role in Autoimmunity by Recruiting IL-1 β -Producing Myeloid Cells that Promote Pathogenic T Cells. *Immunity*. febrero de 2020;52(2):342-356.e6.
12. Papadopoulou G, Xanthou G. Metabolic rewiring: a new master of Th17 cell plasticity and heterogeneity. *FEBS J*. 2022;289(9):2448-66.
13. O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. septiembre de 2016;16(9):553-65.
14. Maggi L, Mazzoni A, Cimaz R, Liotta F, Annunziato F, Cosmi L. Th17 and Th1 Lymphocytes in Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol*. 14 de marzo de 2019;10:450.
15. Renaude E, Kroemer M, Loyon R, Binda D, Borg C, Guittaut M, et al. The Fate of Th17 Cells is Shaped by Epigenetic Modifications and Remodeled by the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 29 de febrero de 2020;21(5):1673.
16. Mazzoni A, Santarlasci V, Maggi L, Capone M, Rossi MC, Querci V, et al. Demethylation of the RORC2 and IL17A in Human CD4⁺ T Lymphocytes Defines Th17 Origin of Nonclassic Th1 Cells. *J Immunol*. 1 de abril de 2015;194(7):3116-26.
17. Eshwar V, Kamath A, Shastry R, Shenoy AK, Kamath P. A Review of the Safety of Interleukin-17A Inhibitor Secukinumab. *Pharm Basel Switz*. 7 de noviembre de 2022;15(11):1365.
18. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 23 de septiembre de 2022;13:996469.
19. Travers BS, Tsang BKT, Barton JL. Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis. *Aust J Gen Pract*. 1 de abril de 2022;51(4):199-206.
20. Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 2 de septiembre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499849/>
21. Moreno RD, Esponda MM, Lorena N, Echazarreta R, Triano RO, Morales JLG. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica.
22. Moser T, Akgün K, Proschmann U, Sellner J, Ziemssen T. The role of TH17 cells in multiple sclerosis: Therapeutic implications. *Autoimmun Rev*. octubre de 2020;19(10):102647.
23. Milovanovic J, Arsenijevic A, Stojanovic B, Kanjevac T, Arsenijevic D, Radosavljevic G, et al. Interleukin-17 in Chronic Inflammatory Neurological Diseases. *Front Immunol*. 2020;11:947.
24. Shi Y, Wei B, Li L, Wang B, Sun M. Th17 cells and inflammation in neurological disorders: Possible mechanisms of action. *Front Immunol*. 2022;13:932152.
25. Brown C, McKee C, Halassy S, Kojan S, Feinstein DL, Chaudhry GR. Neural stem cells derived from primitive mesenchymal stem cells reversed disease symptoms and promoted neurogenesis in an experimental autoimmune encephalomyelitis mouse model of multiple sclerosis. *Stem Cell Res Ther*. 9 de septiembre de 2021;12(1):499.
26. Marques HS, de Brito BB, da Silva FAF, Santos MLC, de Souza JCB, Correia

- TML, et al. Relationship between Th17 immune response and cancer. *World J Clin Oncol*. 24 de octubre de 2021;12(10):845-67.
27. Brown JS, Amend SR, Austin RH, Gatenby RA, Hammarlund EU, Pienta KJ. Updating the Definition of Cancer. *Mol Cancer Res*. 1 de noviembre de 2023;21(11):1142-7.
 28. Karpishev V, Ahmadi M, Abbaszadeh-Goudarzi K, Mohammadpour Saray M, Barshidi A, Mohammadi H, et al. The role of Th17 cells in the pathogenesis and treatment of breast cancer. *Cancer Cell Int*. 5 de marzo de 2022;22:108.
 29. Feng S, Chen XM, Wang JF, Xu XQ. Th17 cells associated cytokines and cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. octubre de 2016;20(19):4032-40.
 30. Chang SH. T helper 17 (Th17) cells and interleukin-17 (IL-17) in cancer. *Arch Pharm Res*. julio de 2019;42(7):549-59.
 31. Alizadeh D, Katsanis E, Larmonier N. The Multifaceted Role of Th17 Lymphocytes and Their Associated Cytokines in Cancer. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:957878.
 32. Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, Li Z, Mehrotra S, Paulos CM. Th17 Cells in Cancer: The Ultimate Identity Crisis. *Front Immunol*. 17 de junio de 2014;5:276.
 33. Knochelmann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, Amaya SM, Elston DM, Mazza-McCrann JM, et al. When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. mayo de 2018;15(5):458-69.
 34. Benevides L, da Fonseca DM, Donate PB, Tiezzi DG, De Carvalho DD, de Andrade JM, et al. IL-17 Promotes Mammary Tumor Progression by Changing the Behavior of Tumor Cells and Eliciting Tumorigenic Neutrophils Recruitment. *Cancer Res*. 15 de septiembre de 2015;75(18):3788-99.
 35. Guéry L, Hugues S. Th17 Cell Plasticity and Functions in Cancer Immunity. *BioMed Res Int*. 2015;2015:1-11.
 36. Xing J, Man C, Liu Y, Zhang Z, Peng H. Factors impacting the benefits and pathogenicity of Th17 cells in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 23 de agosto de 2023;14:1224269.
 37. Wang D, Yu W, Lian J, Wu Q, Liu S, Yang L, et al. Th17 cells inhibit CD8+ T cell migration by systematically downregulating CXCR3 expression via IL-17A/STAT3 in advanced-stage colorectal cancer patients. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 5 de junio de 2020;13:68.
 38. Xia C, Yin S, To KKW, Fu L. CD39/CD73/A2AR pathway and cancer immunotherapy. *Mol Cancer*. 2 de marzo de 2023;22(1):44.
 39. Pan Y, Yang W, Tang B, Wang X, Zhang Q, Li W, et al. The protective and pathogenic role of Th17 cell plasticity and function in the tumor microenvironment. *Front Immunol*. 29 de junio de 2023;14:1192303.
 40. Esfahani K, Miller WH. Reversal of Autoimmune Toxicity and Loss of Tumor Response by Interleukin-17 Blockade. *N Engl J Med*. 18 de mayo de 2017;376(20):1989-91.
 41. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. diciembre de 2020;133(12):1380-1390.e2.
 42. Arnon R, Aharoni R. Glatiramer Acetate: from Bench to Bed and Back. *Isr Med Assoc J IMAJ*. marzo de 2019;21(3):151-7.
 43. Melnikov M, Sharanova S, Sviridova A, Rogovskii V, Murugina N, Nikolaeva A, et al. The influence of glatiramer acetate on Th17-immune response in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 30 de octubre de 2020;15(10):e0240305.
 44. Filipi M, Jack S. Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2020;22(4):165-72.
 45. Laribi B, Sahraian MA, Shekarabi M, Emamnejad R, Marzban M, Sadaghiani S, et al. Characterization of CD4+ and CD8+ T Cell Subsets and Interferon Regulatory Factor 4 (IRF4) in MS Patients Treated with Fingolimod (FTY-720), A Follow-up

- Study. Iran J Allergy Asthma Immunol. 1 de agosto de 2018;17(4):346-60.
46. Dominguez-Villar M, Raddassi K, Danielsen AC, Guarnaccia J, Hafler DA. Fingolimod modulates T cell phenotype and regulatory T cell plasticity in vivo. J Autoimmun. enero de 2019;96:40-9.
 47. García-Estévez DA, Pérez-Lorenzo G, Fernández-Pérez MJ, Cid-Rodríguez C, Ozaita-Arteche G. Clinical and radiological effectiveness of natalizumab extended dosage interval in patients with relapsing multiple sclerosis. Rev Neurol. 16 de abril de 2022;74(8):265-8.
 48. Khoy K, Mariotte D, Defer G, Petit G, Toutirais O, Le Mauff B. Natalizumab in Multiple Sclerosis Treatment: From Biological Effects to Immune Monitoring. Front Immunol. 24 de septiembre de 2020;11:549842.
 49. Janoschka C, Lindner M, Koppers N, Starost L, Liebmann M, Eschborn M, et al. Enhanced pathogenicity of Th17 cells due to natalizumab treatment: Implications for MS disease rebound. Proc Natl Acad Sci U S A. 120(1):e2209944120.
 50. Amrutha PG, Banoth S, Banothu J. Neuroimmunomodulatory properties of laquinimod. Brain Disord. marzo de 2024;13:100119.
 51. Engel S, Jolivel V, Kraus SHP, Zayoud M, Rosenfeld K, Tuman H, et al. Laquinimod dampens IL-1 β signaling and Th17-polarizing capacity of monocytes in patients with MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation. enero de 2021;8(1):e908.
 52. Sacramento PM, Monteiro C, Dias ASO, Kasahara TM, Ferreira TB, Hygino J, et al. Serotonin decreases the production of Th1/Th17 cytokines and elevates the frequency of regulatory CD4⁺ T-cell subsets in multiple sclerosis patients. Eur J Immunol. 2018;48(8):1376-88.
 53. Chen JY, Tian XY, Wei SS, Xu W, Pan RR, Chen LL, et al. Magnolol as STAT3 inhibitor for treating multiple sclerosis by restricting Th17 cells. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. agosto de 2023;117:154917.
 54. Hajimoradi M, Rezaiof A, Esmailnejad-Ahranjani P, Mohammad Hassan Z, Ebrahimi M. STAT3 inactivation suppresses stemness properties in gastric cancer stem cells and promotes Th17 in Treg/Th17 balance. Int Immunopharmacol. 1 de octubre de 2022;111:109048.
 55. Qianmei Y, Zehong S, Guang W, Hui L, Lian G. Recent advances in the role of Th17/Treg cells in tumor immunity and tumor therapy. Immunol Res. octubre de 2021;69(5):398-414.
 56. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. Science. 3 de abril de 2015;348(6230):62-8.
 57. Chatterjee S, Thyagarajan K, Kesarwani P, Song JH, Soloshchenko M, Fu J, et al. Reducing CD73 Expression by IL1 β -Programmed Th17 Cells Improves Immunotherapeutic Control of Tumors. Cancer Res. 1 de noviembre de 2014;74(21):6048-59.
 58. Ahmad A. CAR-T Cell Therapy. Int J Mol Sci. 17 de junio de 2020;21(12):4303.
 59. Ahmad A, Uddin S, Steinhoff M. CAR-T Cell Therapies: An Overview of Clinical Studies Supporting Their Approved Use against Acute Lymphoblastic Leukemia and Large B-Cell Lymphomas. Int J Mol Sci. 30 de mayo de 2020;21(11):3906.
 60. Wyatt MM, Huff LW, Nelson MH, Neal LR, Medvec AR, Rangel Rivera GO, et al. Augmenting TCR signal strength and ICOS costimulation results in metabolically fit and therapeutically potent human CAR Th17 cells. Mol Ther. julio de 2023;31(7):2120-31.

Anexo 1

Tabla I: Tabla de extracción de datos. Ejemplos de bibliografía utilizada en esta monografía.

Autor	Título	Año	Revista	Diseño	Resultados
Referencias bibliográficas del objetivo específico 1					
Cerboni, S; Gehrmann, U; Preite, S; Mitra, S.	Cytokine-regulated Th17 plasticity in human health and diseases	2020	Immunology	Revisión bibliográfica	Remarca la importancia de comprender la plasticidad de las células Th17, de profundizar el estudio en las rutas de señalización intracelular y en las vías metabólicas que guían este proceso. Destaca el valor del reconocimiento de las citoquinas involucradas, los factores de transcripción y los cambios epigenéticos que ocurren para permitir esta plasticidad, con el objetivo de generar nuevas líneas de tratamientos utilizando estas células con esta valiosa propiedad.
Alexandra Schnell, Dan R. Littman y Vijay K. Kuchroo	TH17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation	2023	Nature immunology	Revisión bibliográfica	Discute la importancia de las células Th17 y su plasticidad. Hace énfasis en cómo logran comportarse de manera beneficiosa y patogénica dependiendo de la influencia del ambiente. Destaca su papel importante aunque no totalmente comprendido en enfermedad autoinmune en modelos animales; refiriendo por ejemplo, como algunos estudios con modelo de ratón para EAE muestran a las células Th17 como inductores potentes. Remarca lo crucial que es determinar por qué algunas células TH17 se vuelven patogénicas y qué factores, además de IL-23, están involucrados en esta conversión.
Marques. H; Bittencourt. B; Franca. F; Cordeiro. M; Braga.	Relationship between Th17 immune response and cancer	2021	World Journal Of Clinical Oncology	Revisión bibliográfica	Afirma que las células Th17 se encuentran íntimamente ligadas al desarrollo de cáncer. Destaca el rol de la IL-17 y su implicancia en tumores malignos y la relación de ésta

J; Lopes. T; Weber. L; Silva de Macedo. N; Santos. R; Saúde. A; Brito. L; Souza. I; Alves. D; De Jesus. M; Freire. F.					con las células Th17. Por otra parte, muestra la importancia de comprender la plasticidad de las células Th17 que permite un dinamismo del eje Th17/Treg en las actividades tumorales y que el eje Th17/Th1 se encuentra asociado a efectos antitumorales, con el objetivo de utilizar estos mecanismos para desarrollar en el futuro intervenciones terapéuticas. Resalta las similitudes y diferencias de las respuestas de las células Th17 según el cáncer y el microambiente que lo rodea, lo que es de suma importancia para predecir el pronóstico e identificar nuevas terapéuticas.
Junjun Zhao , Qiliang Lu , Yang Liu, Zhan Shi, Linjun Hu, Zhi Zeng, Yifeng Tu, Zunqiang Xiao, and Qiuran Xu	Th17 Cells in Inflammatory Bowel Disease: Cytokines, Plasticity, and Therapies	2021	Journal of Immunology Research	Revisión bibliográfica	Se enfoca en la plasticidad e influencia de las células Th17 en la enfermedad inflamatoria intestinal. Recalca cómo dichas células pueden promover la inflamación al producir citoquinas como IL-17, IL-21 e IL-22, las cuales están asociadas con la actividad de la enfermedad y el daño mucoso en EII. Dado este rol descubierto de las células Th17 destaca luego los avances en el tratamiento de la EII, los cuales ofrecen nuevas esperanzas para el manejo de la enfermedad.

Referencias bibliográficas del objetivo específico 2

Christina Brown, Christina McKee, Sophia Halassy, Suleiman Kojan, Doug L. Feinstein and G. Rasul Chaudhry	Neural stem cells derived from primitive mesenchymal stem cells reversed disease symptoms and promoted neurogenesis in an experimental autoimmune encephalomyel	2021	Stem cell research and therapy	Estudio experimental	Resaltan que las células madre neurales derivadas de células madre mesenquimales demostraron efectos neuroprotectores y promotores de neurogénesis en el modelo EAE. Desde la perspectiva de las células Th17, la terapia contribuyó a reducir la inflamación y mejorar los síntomas clínicos al modular la respuesta inmune, disminuyendo la actividad de las células Th17 proinflamatorias.
---	---	------	--------------------------------	----------------------	---

	itis mouse model of multiple sclerosis				Este enfoque terapéutico sugiere un potencial en la modulación de células Th17 para tratar enfermedades autoinmunes como la EM.
Jelena Milovanovic , Aleksandar Arsenijevic , Bojana Stojanovic, Tatjana Kanjevac , Dragana Arsenijevic, Gordana Radosavljevic , Marija Milovanovic and Nebojsa Arsenijevic	Interleukin -17 in Chronic Inflammatory Neurological Diseases	2020	Frontiers in Immunology	Revisión bibliográfica	La IL-17 fue la primera citoquina descrita en 1993. Su rol es importante para la protección contra microorganismos, pero su reacción descontrolada promueve enfermedades autoinmunes y la progresión del cáncer. Las células Th17, productoras de IL-17, juegan un papel crucial en la patogénesis de la EM y su presencia en el SNC se asocia con una mayor inflamación y daño. Los tratamientos que bloquean IL-17, como el rituximab y el secukinumab, han mostrado beneficios en la EM. La neuroinflamación mediada por Th1 se caracterizó por la infiltración de macrófagos, mientras que, en la enfermedad mediada por Th17, los neutrófilos predominaron en los infiltrados del SNC. Además, se encontró que las células Th17 inducen principalmente daño cerebral, a diferencia de las células Th1, que inducen predominantemente inflamación de la médula espinal.
Moser T, Akgün K, Proschman U, Sellner J, Ziemssen T.	The role of TH17 cells in multiple sclerosis: Therapeutic implications	2020	Autoimmunity reviews	Revisión bibliográfica	Se llegó a la conclusión de que las células Th1 y Th17 son los principales culpables de mediar la inflamación del SNC en la EM. Estas células Th17 se encontraron en abundancia en las placas activas de EM, así como en sangre y LCR de personas con EM. Correlacionándose también con la gravedad de la enfermedad y la frecuencia de recaídas. Debido a dicha patogenia se extrae como denominador

					común el tratamiento con fármacos inmunomoduladores para la EM.
Rongzeng Liu, Shushu Du, Lili Zhao, Sahil Jain, Kritika Sahay, Albert Rizvanov, Vera Lezhnyova, Timur Khaibullin, Ekaterina Martynova, Svetlana Khaiboullina and Manoj Baranwal.	Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target.	2022	Frontiers in Immunology	Revisión bibliográfica	Se cree que el daño en el SNC es causado principalmente por los linfocitos Th1 y Th17. Pero además de esto en el SNC de personas con EM se observaron linfocitos B los cuales podrían contribuir a la patogenia de esta enfermedad. Esto respalda la idea de apuntar a los linfocitos T y B para el tratamiento de la EM, demostrándose posteriormente la eficacia terapéutica de distintos inmunomoduladores

Referencias bibliográficas del objetivo específico 3

Joel S. Brown, Sarah R. Amend, Robert H. Austin, Robert A. Gatenby, Emma U. Hammarlund, Kenneth J. Pienta	Updating the Definition of Cancer	2023	Revista de Oncología Clínica y Oncología	Revisión bibliográfica	Se centra en refinar la definición de cáncer para alinearse con los conocimientos biológicos actuales, haciendo especial hincapié en las características y la dinámica de las células cancerosas. Los hallazgos clave del artículo implican un cambio en la definición del cáncer como un conjunto de enfermedades dominadas por células con características "transformadas" (se trata de células que han adquirido cambios genéticos y epigenéticos que mejoran su crecimiento y adaptabilidad, especialmente bajo presiones selectivas). Esta definición modernizada enfatiza que las células cancerosas evolucionan a través de mecanismos similares a la selección natural, lo que las hace altamente adaptables y resistentes en diversas situaciones.
---	-----------------------------------	------	--	------------------------	---

Vahid Karpisheh ,Majid Ahmadi ,Kazem Abbaszadeh- Goudarzi ,Mehran Mohammad pour Saray ,Asal Barshidi ,Hamed Mohammad i ,Mehdi Yousefi yFarhad Jadidi-Niara gh	The role of Th17 cells in the pathogenesis and treatment of breast cancer	2022	Cancer Cell International	Revisión bibliográfica	El artículo analiza el papel de las células Th17 en el cáncer de mama, destacando su dualidad. Por un lado, Th17 puede promover la inflamación crónica, contribuyendo al crecimiento tumoral y la metástasis mediante la secreción de citocinas como IL-17. Por otro lado, estas células también pueden activar respuestas inmunes antitumorales bajo ciertas condiciones. Las conclusiones resaltan la necesidad de entender mejor su rol para desarrollar terapias que puedan inhibir sus efectos protumorales o potenciales.
S. Feng, X.M. Chen, J.F. Wang, X.Q. Xu	Th17 cells associated cytokines and cancer	2016	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Revisión bibliográfica	El artículo destaca que las células Th17 y sus citocinas, como IL-17, desempeñan un papel dual en el cáncer. Estas células pueden promover la inflamación crónica y la angiogénesis, facilitando el crecimiento y la invasión tumoral. Sin embargo, también pueden contribuir a la inmunidad antitumoral dependiendo del microambiente tumoral y el tipo de cáncer. Las conclusiones subrayan la complejidad de las células Th17 en el cáncer, sugiriendo que podrían ser un objetivo para terapias específicas en ciertos contextos oncológicos.
Marques HS, de Brito BB, da Silva FAF, Santos MLC, de Souza JCB, Correia TML, et al.	Relationship between Th17 immune response and cancer	2021	World Journal of Clinical Oncology	Revisión bibliográfica	El artículo analiza el papel dual de las células Th17 en la progresión del cáncer y la inmunidad. Las células Th17, caracterizadas por su secreción de interleucina-17 (IL-17), pueden tanto promover como inhibir el crecimiento tumoral, dependiendo del tipo de cáncer y del microambiente tumoral. Destaca la complejidad de las funciones de las células Th17 en el cáncer, lo que sugiere que sus efectos dependen del contexto.

Comprender mejor estos mecanismos puede ayudar a identificar nuevos objetivos terapéuticos, en particular en la modulación de la respuesta inmunitaria para equilibrar la actividad antitumoral y la facilitación de la progresión tumoral

Referencias bibliográficas del objetivo específico 4

Stephen L Hauser, Bruce A C Cree	Treatment of Multiple Sclerosis: A Review	2020	The American Journal of Medicine .	Revisión bibliográfica	El artículo explora cómo las células Th17 contribuyen a la patogénesis de la EM y otras enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que las células Th17, conocidas por su papel en la inflamación, producen citocinas como IL-17, que exacerban las respuestas autoinmunes. El estudio enfatiza la naturaleza dual de las células Th17, ya que pueden proteger contra las infecciones y contribuir a las enfermedades autoinmunes como la EM. La investigación destaca el potencial de dirigirse a las vías Th17 como terapias
Mary Filipi, Samantha Jack	Interferons in the Treatment of Multiple Sclerosis: A Clinical Efficacy, Safety, and Tolerability Update	2019	International journal of MS care	Estudio observacional transversal	El artículo destaca el papel de las terapias de rehabilitación en el manejo de la EM. Sugiere que los enfoques terapéuticos personalizados son cruciales para abordar los desafíos de la participación reducida en la actividad debido a la EM. Estas terapias tienen como objetivo mejorar las funciones físicas, sociales y cognitivas. Las intervenciones clave incluyen fisioterapia, terapia ocupacional y estrategias cognitivo-conductuales, así como medicamentos, todas adaptadas para satisfacer las necesidades individuales del paciente. Las intervenciones farmacológicas suelen incluir terapias modificadoras de la enfermedad, como interferones,

acetato de glatirámero y anticuerpos monoclonales. Estos tienen como objetivo reducir la frecuencia y la gravedad de las recaídas, ralentizar la progresión de la enfermedad y controlar los síntomas.

Qianmei Y, Zehong S, Guang W, Hui L, Lian G.	Recent advances in the role of Th17/Treg cells in tumor immunity and tumor therapy	2021	Immunologic research	Revisión bibliográfica	El artículo profundiza en el papel dual de las células Th17 y Treg en la inmunidad tumoral. Las Th17 están implicadas en la promoción de respuestas inflamatorias y pueden tener efectos tanto antitumorales como pro-tumorales. Por otro lado, las Treg suelen suprimir la respuesta inmune, favoreciendo el crecimiento tumoral. La modulación de estas células puede ofrecer nuevas estrategias terapéuticas, sugiriendo que un equilibrio entre ellas podría optimizar la eficacia de las distintas terapias existentes.
---	--	------	----------------------	------------------------	--

Anexo 2

Tabla II: Principales tratamientos de uso clínico para esclerosis múltiple. *Realizada con contenido referenciado y extraído de "Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target", Liu, R. et al. Frontiers. 2022 (18).*

Agente terapéutico		Mecanismo
Interferón beta		Se basa estimular la expresión de FoxP3 en células Treg
Acetato de glatiramer		Modula el balance de células y citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, fomentando la expresión del perfil regulador
Anticuerpos monoclonales	Natalizumab	Disminuye la migración de leucocitos al SNC, bloqueando la adhesión mediada por VCAM-1 en células endoteliales
	Rituximab	El rituximab induce la apoptosis de linfocitos B proinflamatorios a través de un mecanismo anti CD20
Inhibidor del receptor de esfingosina 1-fosfato	Fingolimod Siponimod Ozanimod	Regulan la migración linfocitaria regulando el receptor de la esfingosina-1-fosfato.