INFLAMACIÓN
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
RESPUESTA INMUNE

SUMMARY

INTERLEUKIN-17: CHARACTERISTICS, DIFFERENTIATION PATHWAYS, SIGNALING AND BIOLOGICAL FUNCTIONS

Interleukin-17 is a proinflammatory cytokine with very pleiotropic biological functions. It is secreted by different subsets of activated T cells. Its receptor is found on different cells in a wide range of tissues. IL-17 has been shown to be involved in the development of autoimmune diseases, allograft rejection, cancer, immediate and delayed hypersensitivity responses, and control of infections. IL-17 seems to play an important role in the immune response against Mycobacterium tuberculosis. This review includes the recently elucidated aspects of this cytokine, particularly its molecular characteristics, differentiation pathways, signaling and functions.

KEY WORDS

CYTOKINES
IL-17
IMMUNE RESPONSE
INFLAMMATION
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

INTRODUCCIÓN

La Interleuquina 17, también conocida como IL-17A o CTLA-8 (antígeno 8 asociado al linfocito T citotóxico), es una citoquina proinflamatoria secretada exclusivamente por las células T activadas; fue descrita en 1995 y pertenece a la familia de citoquinas llamada IL-17.[1,2] Se han identificado cinco miembros más de esta familia denominados IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E e IL-17F.[1,3] El gen que codifica para la IL-17A se encuentra en los seres humanos en el cromosoma (cr) 6p12, ubicación compartida con la IL-17F. La localización cromosómica de los otros miembros de esta familia es como sigue: IL-17B en cr5q32, IL-17C en cr16q24, IL-17D en cr13q11 e IL-17E en cr14q11.1.[1]

La proteína IL-17A producto del gen respectivo posee 150 aminoácidos y su peso molecular es de 15 Kd, que es secretada como una glicoproteína homodimérica unida por puentes disulfuro con un peso total entre 30-35 Kd. Los demás miembros de la familia IL-17 tienen con esta proteína una homología entre 20 y 50%; la similitud es mayor con la IL-17F, lo que se evidencia en sus funciones biológicas y se refleja en un peso similar y una gran semejanza en la porción amino C-terminal de 70 aminoácidos, que tiene cuatro cisteínas bien conservadas las cuales forman un plegamiento en la cristalografía. Este motivo estructural se encuentra en otras proteínas como las proteínas morfogénicas de hueso, el Factor de crecimiento transformante- (TGF-), el Factor de crecimiento nervioso (NGF) y el Factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB (PDGF-BB).[1-3]

El receptor para la IL-17A, denominado IL-17R, es una proteína transmembrana de aproximadamente 130 Kd distribuida en gran cantidad de tejidos. Se han identificado otros receptores con homología parcial, entre los cuales están IL-17RH1 cuyos ligandos son IL-17B e IL-17E, IL-17RL (receptor like), IL-17RD e IL-17RE. Para algunos de estos receptores no se han establecido ligandos y se cree que existen como isoformas del IL-17R. También se han descrito

algunos receptores que no poseen dominios citoplásmicos o transmembrana, y actúan como receptores solubles, los cuales podrían tener como función un sistema regulador que se una a la IL-17 libre disminuyendo o eliminando su biodisponibilidad.[1-3]

El sistema de señalización de la IL-17 está presente en células de un número importante de tejidos como cartílago articular, huesos, menisco, cerebro, tejido hematopoyético, riñón, pulmón, piel e intestino,[1] como se revisará más adelante.

Diferenciación de las células productoras de IL-17

Las células T CD4+ vírgenes, o Th0, se diferencian en subpoblaciones celulares tradicionalmente denominadas Th1 y Th2, con funciones diferentes, determinadas por la forma de inducción, los patrones de citoquinas que producen y los mecanismos efectores desencadenados por ellas. Para su diferenciación, las células Th1 necesitan la presencia de estímulos que favorezcan la producción de IL-12 por parte de las células presentadoras de antígeno (APC), como los organismos intracelulares, lo que lleva a la activación de vías de señalización en las que participan factores de transcripción como STAT1 (del inglés Signal Transducer and Activator of Transcription), STAT4 y t-bet induciendo la producción de Interferón gamma (IFN-) e inhibiendo el desarrollo de una respuesta de tipo Th2.[3-7]

Por el contrario, la diferenciación de las células Th2 depende de estímulos que lleven a la producción de IL-4 como los parásitos y los alergenos, que activan los factores de transcripción STAT6, GATA-3 y c-Maf, llevan a la producción del patrón de citoquinas caracterizado por IL-4, IL-5 e IL-13 e inhiben el desarrollo de las células de tipo Th1.[3-7]

El anterior paradigma ha sido alterado por hallazgos que sugieren la existencia de un tipo de células T CD4+ efectoras que producen IL-17A que constituye un linaje diferente de los clásicos Th1 y Th2, denominado Th17.[4,8] Se ha evidenciado que este tipo celular no requiere los factores de transcripción que utilizan las células efectoras de los tipos Th1 y Th2, y que los patrones de citoquinas producidos por estos dos tipos celulares impiden el desarrollo de las células T hacia la vía Th17.[4,6]

A pesar del desconocimiento de los estímulos que desencadenan de manera preferencial una respuesta de tipo Th17 sobre una de tipo Th1, la diferenciación de las células T vírgenes hacia Th17 es favorecida por la combinación de Interleuquina-6 (IL-6) y TGF- 1, donde la IL-6 producida en la fase aguda de un proceso inflamatorio inhibe la generación de las células reguladoras inducida por TGF- 1, lo cual permite el desarrollo de las células Th17, pues esta última citoquina inhibe la producción de IFN- junto con la generación de células efectoras Th1 y favorece la expresión del receptor para Interleuquina-23 (IL-23).[9-11]

La respuesta a IL-23 es importante porque esta molécula heterodimérica, perteneciente a la familia de las citoquinas IL-12 y que comparte con IL-12 la subunidad p40 y el receptor IL-12R 1, es necesaria in vivo para el desarrollo de enfermedades mediadas por células Th17, a pesar de no llevar a la diferenciación de novo de células T CD4+ vírgenes. Estas evidencias sugieren que la respuesta a IL-23 inducida por IL-6 y TGF- 1 sobre las Th17 sirve como un factor que favorece la sobrevida de esta línea celular.[5,9-11]

Park y colaboradores han presentado evidencia de que la diferenciación de las células Th17, como la de las células Th1 y Th2, requiere la presencia de la coestimulación de CD28 e ICOS (del inglés: inducible T-cell co-stimulator) luego

del estímulo inicial por el reconocimiento que el complejo TCR (del inglés: T cells receptor) (TCR, CD3, cadenas) hace del péptido antigénico asociado al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), lo cual es un paso primordial en la diferenciación y activación de las células T CD4+ vírgenes.[4,7]

No se han identificado totalmente los factores de transcripción requeridos para la diferenciación de las células de tipo Th17. En un estudio reciente, Ivanov y colaboradores sugirieron que el receptor nuclear ROR t es el factor transcripcional clave en la diferenciación del linaje Th17.[12]

Datos proporcionados por Stark y colaboradores evidencian que la producción de IL-17A no se limita sólo a las células T CD4+, sino que involucra a otros tipos de células T entre las que se encuentran las T CD8+, las T y otras células T no convencionales como las células NK T y las NK T-like, en las cuales se ha demostrado producción de esta citoquina, lo cual hace aún más complejo su papel en el escenario inmunológico.[13]

Los miembros restantes de la familia de las citoquinas IL-17 son producidos por tipos celulares que varían significativamente. Mientras la IL-17F, al igual que la IL-17A, es producida por células T activadas, las otras citoquinas de la familia se expresan en un amplio espectro de tejidos, aunque se desconoce su función real. Por lo tanto, se puede inferir que esta familia presenta diversas funciones biológicas capaces de ser sinérgicas, de sobreponerse o, incluso, de ser antagónicas.[1,2,5]

Señalización de la vía IL-17

La señalización de la IL-17 no está bien establecida y aún no se entienden los estímulos que favorecen la activación de la vía IL-23-IL-17 y no de la IL-12-IFN- , aunque se sabe que las APC (células dendríticas y macrófagos) producen tanto IL-23 como IL-12, por lo cual se cree que debe existir un mecanismo para regular su expresión diferencial, lo que pudiera depender de ciertas condiciones del medio y de su modificación por parte de los estímulos específicos responsables del reto inmunológico.[6]

Estos conceptos cobran fuerza por hallazgos sugestivos de que el aumento del AMPc intracelular favorece la respuesta de la vía IL-23-IL-17 sobre la vía IL-12-IFN- .[6] El aumento del AMPc puede deberse a mayor producción por activación de los receptores acoplados a proteínas G activadoras que unen PGE2 (prostaglandina E2) o ATP, o a la activación de vías que inhiben su salida de la célula, como en el bloqueo de los receptores acoplados a proteínas G inhibidoras inducido por la toxina pertussis.[6] Otros estudios evidencian que la activación de la vía IL-23-IL-17 es favorecida por productos bacterianos presentes en lisados celulares, mientras que la bacteria completa activa de preferencia la vía IL-12-IFN- .[6]

La unión de IL-17 con su receptor en la membrana de las células estromales, endoteliales y ciertas subpoblaciones de monocitos, activa la vía de las MAP (del inglés: Mitogen-activated Protein) quinasas por medio de la proteína quiinasa reguladora de señales extracelulares ERK, c-jun N-terminal quinasa JNK y p38, llevando a la activación de los factores de transcripción NF- (factor nuclear), AP1, TNFR (Receptor del TNF) y TRAF-6 (Factor asociado a TNFR 6), los cuales regulan positivamente la expresión de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-17F, IL-8, TNF- , factor inhibidor de leucemia (LIF), factores de crecimiento como GM-CSF (del ingles: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulant Factor) y las quimioquinas CXC-quimioquinas ligando (CXCL)1, 2, 5 y CC-quimioquinas ligando

(CCL) 2, 5, 7, 20. [1,3,14] Además, esta cascada de señales lleva a la producción de las metaloproteinasas de matriz 3 y 13, moléculas de adhesión y PGE2, esta ultima por medio de la activación de COX-2 (ciclooxigenasa-2).[1,6,14] Estos eventos parecen promover el reclutamiento de neutrófilos en el sitio de la infección aguda y favorecer los efectos inflamatorios en ciertas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y la psoriasis.[1,3,6,13]

Características funcionales de la familia IL-17

IL-17A ha sido caracterizada como una citoquina proinflamatoria que actúa en gran variedad de tejidos dentro del organismo, y se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, osteoartritis, cáncer, rechazo a aloinjertos y procesos inflamatorios crónicos de la vía aérea, identificándose como su principal papel biológico la activación y expansión rápida de neutrófilos durante procesos infecciosos u otro tipo de injurias.[1,2,6,13]

Estudios realizados en murinos sobre el papel de la IL-17A en las enfermedades autoinmunes han sugerido que es primordial en el desarrollo de la encefalomielitis autoinmune experimental,[1,16] que es similar a la esclerosis múltiple de los seres humanos, y la artritis inducida por colágeno.[1,3,15]

En el caso de la artritis reumatoide se ha encontrado evidencia que vincula altos niveles de producción de IL-17A en el fluido sinovial por parte de las células T activadas, con la degradación de cartílago articular y erosión del hueso subyacente, lo cual pudiera deberse a la capacidad de la citoquina de regular positivamente la expresión de IL-6, un potente mediador de la inflamación articular que contribuye a la degradación del cartílago, también se ha demostrado que IL-17A aumenta sinérgicamente los efectos destructivos de IL-1 y TNF en cartílago y sinovia.1,15 Además, evidencias en ratones "knockout" para IL-1 , señalan a IL-17A como promotora de la artritis de forma independiente de IL-1 .1,15 Más aún, el incremento de los niveles de IL-17A en el tejido y fluido sinovial podría regular la osteoclastogénesis por medio de la regulación positiva de factores de diferenciación para los osteoclastos.[1,14]

También existe evidencia que IL-17A induce la producción de Óxido Nítrico (ON) y aumenta los niveles de RNAm de la sintasa inducible de ON en condrocitos de cartílago osteoartrítico y en enfermedades similares, llevando a destrucción de la matriz extracelular y daño en el condrocito contribuyendo a una reducción total de la función articular[1,14]. Igualmente, parece que IL-17A promueve la degradación de la matriz por la liberación de fragmentos de colágeno y proteoglicanos tipo glicosaminoglicanos (GAGs) en el cartílago, liberando metaloproteinasas de la matriz e inhibiendo la síntesis de nuevos proteoglicanos y colágeno.[1,14] Se ha evidenciado que IL-17F e IL-17E tienen efectos similares sobre el cartílago articular tanto en artritis reumatoide como en osteoartritis.[1]

Con respecto al papel de IL-17A en cáncer, datos proporcionados por Kato y cols sugieren una alta expresión de esta citoquina en una proporción considerable de pacientes con cáncer ovárico, al mismo tiempo que mostraron como promueve la angiogénesis tumoral; sin embargo, no encontraron correlación de estos hallazgos con las características clinicopatológicas del tumor (estado, tipo histológico, grado, metástasis o sobrevida).[1,16] Apoyado en estos resultados, Tartour y cols demuestran que IL-17A aumenta la tasa de crecimiento de tumores humanos cervicales trasplantados en ratones atímicos, lo que podría de-

berse al incremento de los niveles de IL-6 y al reclutamiento de macrófagos en el sitio del tumor, situación relacionada con mayor invasividad a los tejidos adyacentes.[17] Sin embargo, estudios posteriores de este grupo sugieren una actividad pleiotrópica de esta citoquina, pues fue necesaria para el control de tumores inmunogénicos en ratones inmunocompetentes por un mecanismo dependiente de las células T.[1,18] Esta actividad ambivalente en los tumores se ha demostrado en otras citoquinas como IL-6 e IL-4.[18]

En relación con el trasplante de órganos, la presencia de altos niveles de IL-17A tanto en individuos con trasplante cardíaco como renal, parece ocasionar una disminución de la sobrevida del injerto asociada con la capacidad de esta citoquina para aumentar la infiltración de macrófagos y células CD4+ y, en menor proporción, de células T CD8+ en el órgano trasplantado, al mismo tiempo que incrementa la producción de IL-1 , TGF- , TNF- y otros mediadores inflamatorios como IL-6 e IL-8.[1,19,20]

En procesos inflamatorios crónicos del árbol respiratorio como el asma alérgica, la IL-17A, la IL-17F y la IL-17E, han mostrado tener un papel importante.[2,21,22] La evidencia sugiere que IL-17A e IL-17F participan en la fibrosis subepitelial que lleva a la remodelación de la vía aérea, proceso relacionado con la gravedad de la enfermedad; además, IL-17A parece tener la capacidad de inducir la expresión de genes de mucina en las células epiteliales del bronquio.[2,21,22] IL-17E, de otro lado, favorece la eosinifilia y degranulación de mastocitos.[2]

Se cree que estos efectos deletéreos son secundarios a la falta de regulación de la vía de IL-17, pues hay evidencias a favor de que IL-17A e IL-17F están relacionados en el reclutamiento de neutrófilos,[6,13] mientras IL-17E favorece el desarrollo de respuestas tipo Th2.[6]

La producción de IL-17A parece inducir la granulopoyesis y el aflujo de neutrófilos durante la infección aguda.[6,13] La IL-23 producida por las APC pocas horas después de la exposición a los productos microbianos, dispara una rápida respuesta de IL-17 en las células T residentes en el tejido, que parecen ser principalmente T y otros tipos de células T no convencionales, lo cual estimula la producción de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento que permiten reclutar neutrófilos en el sitio de la infección.[13] Posteriormente, las células Th17 residentes en los tejidos proveen IL-17A para el continuo reclutamiento de neutrófilos.[6,13]

La importancia de esta vía radica en que los murinos sin una rápida respuesta IL-23-IL-17, son más susceptibles a las enfermedades tipo sepsis o necrosis comparados con los que responden rápidamente, lo que indicaría un papel clave de esta ruta inmunológica en la sobrevida a daños catastróficas. Esta respuesta parece ser la primera línea que actúa mientras pasa el tiempo adecuado para el desarrollo de la respuesta Th1-IFN- .[6]

De acuerdo a lo anterior, se ha demostrado la inducción de IL-17A en la respuesta a varios patógenos extracelulares como Klebsiella pneumonie[3,6,23] Bordetella pertussi,[6] Staphylococcus aureus,[6] Mycoplasma pneumonie,[22] Streptococcus pyogenes[6] entre otros. En la infección pulmonar por Klebsiella pneumonie, la inducción de IL-17A, dependiente de IL-23, en el pulmón lleva a eventos que movilizan células T CD4+ y CD8+ favoreciendo la infiltración tisular, lo que ha demostrado jugar un papel importante en el control de la infección.[23]

Para controlar la infección por Bordetella pertussi también se requiere activación de la vía IL-23-IL-17, lo que podría explicarse por la inhibición de la toxina pertussi sobre los canales acoplados a proteínas G inhibitorias que, como

se mencionó, favorece el aumento del AMPc intracelular, llevando a la activación de la vía.[6] En el caso de S. aureus, su peptidoglicano estimula de forma potente la respuesta por la vía IL-17, aunque esta parece no ser específica.[6]

En un estudio en modelos murinos, Wu y colaboradores mostraron un papel importante de la familia de citoquinas IL-17 en el control de la infección por Mycoplasma pneumoniae, una pequeña bacteria causante de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) que reside extracelularmente en la mucosa del tracto respiratorio humano. Este trabajo ha evidenciado como la producción de IL-17A e IL-17F por las células T CD4+ de forma dependiente de la IL-23, inducida por las APC residentes en el pulmón, favorece el reclutamiento de neutrófilos y parece tener un papel en la eliminación y control del crecimiento de este microorganismo. Estos autores encontraron también una producción de IL-17C en este modelo, la cual no se veía afectada con el bloqueo de la actividad de la IL-23, como si le sucedía a IL-17A e IL-17F, sugiriendo una vía alterna de producción para esta citoquina.[24]

Adicionalmente, Infante-Duarte y cols. sugieren que Borrelia burgdorferi, la espiroqueta causante de la enfermedad de Lyme, estimula en células T murinas la producción de IL-17A en forma dependiente de las APC, posiblemente por una vía que involucra a los receptores tipo Toll (TLRs). Estos datos se correlacionan con los hallazgos que obtuvieron luego de estudiar seres humanos con artritis de Lyme y artritis inducida por Chlamydia trachomatis (bacteria intracelular obligada), en cuyos líquidos sinoviales, comparados con los de los controles, encontraron altos niveles de IL-17A.[25]

Además de estas respuestas tempranas, la producción de IL-17A y las respuestas inmunológicas específicas de antígeno provenientes de las células Th17 en los ambientes tisulares locales, podrían ser importantes para mantener por largo tiempo respuestas antimicrobianas como en el caso de la formación del granuloma o durante infecciones bacterianas crónicas, aunque existe poca evidencia al respecto.[6]

La IL-17 y la infección por Mycobacterium tuberculosis **(**M. tuberculosis**).**

Desde hace varios años, evidencias han sugerido una respuesta de las células Th17 a estímulos de origen micobacteriano. Lenarczynk y cols estimularon células mononucleares de sangre periférica humana de controles sanos con PPD (extracto proteínico purificado) y hallaron una respuesta significativa de proliferación de las células T productoras de IL-17A con respecto a las no estimulados[26] Otro estudio realizado por Infante-Duarte y cols. demostró, por citometría de flujo, que lisados de Mycobacterium bovis (BCG) agregados a cultivos de células mononucleares murinas de bazo estimulaban la producción de IL-17 en las células T efectoras de manera dependiente de las APC.[25]

Publicaciones más recientes en murinos han sugerido un papel primordial de la subunidad compartida por la IL-12 y la IL-23, la p40, en el establecimiento de una respuesta inmune protectora contra M. tuberculosis. Así, Cooper y cols mostraron como en ausencia de la IL-12 bioactiva, la sola presencia de IL-12p40 mantiene una respuesta detectable a antígenos micobacterianos, lo que no sucede con la sola presencia de la subunidad IL-12p35, y sugiere un papel de IL-23 en esta respuesta, evidenciado al mostrar que durante el pico de las respuestas antimicobacterianas, IL-23p19 es inducida en el pulmón y que su expresión decrece luego del control del crecimiento bacteriano.[27]

Khader y colaboradores demostraron que IL-23 compensa la ausencia de la IL-12p70 bioactiva, como sucede en los ratones knockout para la subunidad IL-12p35, llevando a la inducción de células T CD4+ productoras de IFN- , a la activación de genes micobacterianos y al control del crecimiento bacteriano, aunque la respuesta no es tan potente como la de la IL-12p70. Además, este estudio apoya que IL-23 es esencial para la respuesta de IL-17 durante la infección con M. tuberculosis, pero que no es necesaria para la protección antígeno especifica dada por el IFN- cuando está disponible IL-12p70, lo cual fue ratificado al evidenciar como la ausencia de la subunidad IL-23p19 tiene poco efecto en la progresión de la enfermedad, tanto en la etapa temprana como en la crónica de la infección micobacteriana y que en ausencia de IL-23 no se afectan las respuestas dependientes de IFN- , aunque hay una profunda reducción de las células específicas de antígeno productoras de IL-17. Existe la hipótesis de que la vía IL-17-IL-23 podría ser importante para la formación de un granuloma organizado y para el mantenimiento del mismo en el tiempo, pero no existen suficientes datos al respecto.[28]

Complementando los hallazgos anteriores, Wozniak y colaboradores encontraron que IL-23 no es esencial en murinos para la protección contra M. tuberculosis, pero podría complementar la deficiencia de subunidad IL-12p40 durante la inmunización con vacunas de ADN llevando a la inducción de células T CD4+ productoras de IFN- y a la protección parcial en el pulmón durante la infección por M. tuberculosis.[29] Por su parte, Happel y colaboradores en sus experimentos transfectando el gen de IL-23 a ratones infectados con M. tuberculosis encontraron una respuesta similar, que llevaba a inducción de la vía Th1 y al control de la infección micobacteriana.[30]

Otro aspecto de la investigación en modelos murinos ha brindado evidencia sólida del efecto inhibitorio del IFN- sobre la IL-17, pese a que durante la infección micobacteriana se desarrollan tanto células Th1 como Th17.[28,29] En murinos infectados con BCG existe evidencia que comprueba una inducción de células T CD4+ productoras tanto de IFN- como de IL-17 al día 8 post infección, situación que cambia hacia el día 15, cuando disminuye el número de células productoras de IL-17, al compararlo con el número de células productoras de IFN- , descenso que se mantiene en el tiempo. Asimismo, esta disminución de la expansión de las células Th17 y de la producción de IL-17 demostraron ser efectos dependientes del incremento en los niveles de producción de IFN- .[31]

Aunque las células T CD4+ producen IL-17A durante la infección tuberculosa, es importante tener en cuenta las evidencias que sugieren como esta producción parece estar dominada principalmente por las células T y otras células T no CD4+ ni CD8+, dicha producción ocurre en una fase temprana de la infección y permitiendo y permite un control precoz de la misma. La respuesta de estas células parece de tipo innato, pues no utiliza señalización mediada por moléculas coestimuladoras, y puede ser un modelo alternativo de presentación antigénica.[32]

CONCLUSIONES

Falta mucho por aclarar sobre del papel funcional de las células Th17 y de la IL-17A en el ser humano, pues aunque hay evidencias que correlacionan lo descrito en modelos animales con lo encontrado en seres humanos, como en el caso de las enfermedades autoinmunes, son muchos los escenarios biológicos en que actúa esta molécula que solo han sido descritos en murinos u otros

modelos, lo cual representa un vacío de conocimiento que se debe cubrir para permitir aportes significativos en el control de las enfermedades humanas.

En cuanto a la infección micobacteriana, los papeles del linaje Th17 y de la IL-17A no son claros para el modelo murino y son inciertos en el ser humano, pues datos, hasta ahora basados solo en modelos murinos, no permiten concluir si la respuesta inmunológica dependiente de estas vías cumple un papel alternativo que favorezca una respuesta Th1 en ausencia de la maquinaria adecuada para diferenciar hacia esta ruta, o si en realidad cumple un efecto antagónico al de la línea Th1 como lo hace en otros escenarios inmunológicos. Es primordial, además, establecer el papel que puede cumplir la IL-17A en la inmunidad innata para determinar cuán importante puede ser en el momento de establecer una respuesta específica de antígeno contra M. tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. Cytokine Growth Factor Rev 2003; 14: 155-174.

2. Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang S. IL-17 cytokine family. J allergy Clin Immunol 2004; 114: 1265-1273.

3. Dong Chen. Diversification of T-helper-Cell lineages: Finding the family root of IL-17-producing cells. Nature Rev Immunol 2006; 6: 329-333.

4. Park H, Li Z, Yang X, Chang S, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing Inteleukin-17. Nature Immunol 2005; 6: 1133-1141

5. Batten M, Li J, Yi S, Kljavin N, Danilenko D, Lucas S, et al. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of Interleukin 17-produccing T cells. Nature Immunol 2006; 7: 929-936

6. McKanzie BS, Kastelein RA and Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. Trends immunol 2006; 27:17-23

7. Abbas KA, Lichtman AH. Effector mechanism of cell-mediated immunity. In Abbas KA, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5ta ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 303-306.

8. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. Nature Immunol 2005; 6: 1123-1132.

9. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. Transforming growth factor- induces development of the Th17 lineage. Nature 2006; 441: 231-234.

10. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkings.C.J, Locksley RM, Stockinger B. TGF- in the context of an inflammatory cytokine Milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. Immunity 2006; 24:179-189

11. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal development pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells. Nature 2006; 441:235-238

12. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelley A, Lafaille JJ, et al. The Orphan Nuclear Receptor ROR t Directs the differentiation program of Proinflammatory IL-17+ T Helper Cells. Cell 2006; 126: 1121-1133.

13. Stark M, Huo Y, Burcin T, Morris M, Olson T, Ley K. Phagocytosis of apoptotic Neutrophils Regulates Granulopoiesis via IL-23 and IL.17. Immunity 2005; 22: 285-294.

14. Shalom-Barak T, Quach J, Lotz M. Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of Mitogen- activated Protein Kinases and NF- B. J Biol Chem 1998; 273: 27467-27473.

15. Murphy C, Langrish C, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein R, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint

autoimmune inflammation. J Exp Med 2003; 198: 1951-1957.

16. Kato T, Furumoto H, Ogura T, Onishi Y, Irahara M, Yamano S, et al. Expression of IL-17 mRNA in ovarian cancer. Biochem Biophys Res Commun 2001; 282: 735-738.

17. Tartour E, Fossiez F, Joyeux I, Galinha A, Gey A, Claret E, et al. Interleukin 17, a T-cell-derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice. Cancer Res 1999; 59: 3698-3704

18. Benchetrit F, Ciree A, Vives V, Warnier G, Gey A, Sautés-Fridman C, et al. Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. Blood 2002; 99: 2114-2121.

19. Li J, Simeoni E, Fleury S, Dudler J, Fiorini E, Kappenberger L, et al. Gene transfer of soluble Inteleukin-17 receptor prolongs cardiac allograft survival in a rat model. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 779-783.

20. Antonysamy MA, Fanslow WC, Fu F, Li W, Qian S, Troutt AB, et al. Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of Dendritic Cell progenitor. J Immunol 1999; 162: 577-584.

21. Chakir J, Shannon J, Molet S, Motonori F, Elias J, Laviolette M, et al. Airway remodeling-associted mediators in moderate to severe asthma: Effect of steroids on TGF- IL-11, IL-17 and type I and III collagen expression. J allergy Clin Immunol 2003; 111: 1293-1298

22. Llindén A. Interleukin-17 and airway remodelling. Pulm Pharmacol 2006;19: 47-50

23. Happel K, Zheng M, Young E, Quinton L, Lockhart E, Ramsay A, et al. Cutting Edge: Roles de Toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to Klebsiella pneumonie Infection. J Immunol 2003; 170: 4432-4436.

24. Wu Q, Martin RJ, Rino JG, Breed R, Torres RM, Chu HW. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory Mycoplasma Pneumoniae infection. Microb Infect 2007; 9: 78-86.

25. Infante-Duarte C, Horton H, Byrne M, Kamradt T. Microbial Lipopeptides induce production of IL-17 in Th cells. J Immunol 2000; 165: 6107-6115.

26. Lenarczyk A, Helsloot J, Farmer K, Peters L, Stugess A, Kirkham B. Antigen-induced IL-17 response in the peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of healthy controls. Clin Exp Immunol 2000; 122: 41-48.

27. Cooper A, Kipnis A, Turner J, Magram J, Ferrante J, Orne I. Mice lacking bioactive IL-12 can generate protective antigen-specific cellular response to Mycobacterial Infection only if the IL-12 p40 subunit is present. J Immunol 2002; 168: 1322-1327.

28. Khader S, Pearl J, Sakamoto K, Gilmartin L, Bell G, Jelley-Gibbs D, et al. IL-23 compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during Tuberculosis but is dispensable for protection and antigen-specific IFN responses if IL-12p70 is available. J Immunol 2005; 175: 788-795.

29. Wozniak T, Ryan A, Britton W. Inteleukin-23 restores immunity to Mycobacterium Tuberculosis infection in IL-12p40 deficient mice and is not required for the development of IL-17-Secreting T cell responses. J Immunol 2006; 177: 8684-8692.

30. Happel K, Lockhart E, Mason C, Porretta E, Keoshkerian E, Odden A, et al. Pulmonary Interleukin-23 gene delivery increases local T-cell immunity and controls growth of Mycobacterium tuberculosis in the lungs. Infect Immun 2005; 73: 5782-5788.

31. Cruz A, Khader S, Torrado E, Fraga A, Pearl J, Pedrosa J, et al. Cutting Edge: IFN regulates the induction and expansion of IL-17-producing CD4 T cells during Mycobacterial Infection. J Immunol 2006; 177: 1416-1420.

32. Lockhart E, Green A, and Flynn J. IL-17 production is dominated by T cells rather than CD4 T cell during Mycobacterium Tuberculosis Infection. J Immunol 2006; 177: 4662-4669.