

# Ciência Atual

Revista Científica  
Multidisciplinar das  
Faculdades São José

2019

Volume 13 | Nº1



FACULDADES  
SÃO JOSÉ

ISSN 2317-1499

**Carolina de Lourdes Julião Vieira**

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF/MG, Doutoranda Programa Saúde Brasileira

**Akinori Cardozo Nagato**

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF/MG, Departamento de Fisiologia, Doutor em Saúde

**Beatriz Julião Vieira Aarestrup**

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF/MG, Departamento de Morfologia, Doutora em Patologia

**Frank Silva Bezerra**

Universidade Federal de Ouro Preto, UFOP/MG, Departamento de Ciências Biológicas, Doutor em Ciências Morfológica

**Fernando Monteiro Aarestrup**

Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF/MG, Laboratório de Imunopatologia e Patologia Experimental; Faculdade de Ciências Médicas – SUPREMA, Juiz de Fora, MG, Doutor em Patologia, Pos Doc Imunopatologia

## RESUMO

Linfócitos T auxiliares são divididos nas subpopulações Th1, Th2, Th17 e Treg, cada uma com funções efetoras específicas, segundo um padrão de produção de citocinas. Atualmente, novas subpopulações têm sido identificadas como Th22 e Th9, dentre outras. As células Th17 foram descritas no ano 2000 por Infante-Duarte et al. e se caracterizam pela síntese das interleucinas 17, 21 e 22. Via liberação de interleucina 17, as células Th17 atuam induzindo inflamação. Apesar de importante papel na imunidade contra bactérias e fungos, as células Th17 participam da patogênese de doenças auto-imunes e de inflamações alérgicas e, especialmente na asma, o infiltrado neutrofílico observado no tecido das vias aéreas em episódios de agudização parece ser modulado pelo aumento dos níveis desta interleucina. A hiperóxia, comumente utilizada como terapia complementar em pacientes com asma grave, parece induzir o aumento da IL-17, agravando a condição clínica do paciente. Apesar de quase um quarto das células do infiltrado linfocitário em vias aéreas na asma corresponder a linfócitos Th17, o papel desta população celular e da IL17 não é totalmente esclarecido e sua influência na severidade da asma ainda não foi bem definida. O presente trabalho busca revisar os principais aspectos funcionais das células Th17 e de seus produtos, assim como de sua influência na fisiopatologia e na severidade da asma.

**PALAVRAS-CHAVE:** Th17; asma; hiperóxia

## ABSTRACT

Auxiliary T lymphocytes are divided into subpopulations with specific effector functions Th1, Th2, Th17 and Treg. Currently, new subpopulations are identified as Th22 and Th9, among others. Th17 cells were described in the year 2000 by Infante-Duarte et al and are characterized by the synthesis of interleukins 17, 21 and 22. Via IL-17, these cells act to induce inflammation. Although important in immunity against bacteria and fungi, Th17 cells participate in the pathogenesis of autoimmune diseases and allergic inflammation and, in asthma, the neutrophil infiltrate observed in episodes of exacerbation seems to be modulated by the increase in levels of this interleukin. Hyperoxia, commonly used as complementary therapy in patients with severe asthma, appears to induce an increase in IL-17, worsening the patient's clinical condition. Although nearly a quarter of the lymphocytic airway infiltrate cells in asthma correspond to Th17 lymphocytes, the role of this cell population and IL17 is not fully understood and its influence on asthma severity has not yet been well defined. The present work do a review the main functional aspects of Th17 cells and their products, as well as their possible influence on the pathophysiology and severity of asthma.

**KEY WORDS:** Th17; asthma; hyperoxia

## INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória alérgica obstrutiva. Clinicamente os pacientes apresentam aumento do grau de estreitamento das vias aéreas inferiores em resposta a estímulos bronco constritores. Dada a gravidade da condição clínica da asma severa, geralmente não responsiva a tratamentos convencionais, terapias complementares vêm sendo empregadas na tentativa de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Dentre estas terapias está a oxigenoterapia, na qual altas concentrações de oxigênio (hiperóxia) são utilizadas nas crises de agudização. Porém, a hiperóxia pode desencadear eventos imunológicos que participam a patogênese da lesão hiperóxica pulmonar aguda (HALI), levando, secundariamente, a lesões pulmonares. O presente trabalho propõe, diante do exposto, revisar os dados da literatura sobre o papel das células Th17 e seu perfil de citocinas na asma, visto que esta população celular vem sendo associada à hiperóxia, levando ao agravamento da condição clínica dos pacientes que se submetem a esta terapia complementar.

A relevância do trabalho se deve à importância epidemiológica da asma e à necessidade do conhecimento de sua fisiopatologia para estabelecimento de terapias seguras, principalmente nos casos de asma grave e em episódios de agudização. Considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um problema de saúde pública, no Brasil sua taxa de mortalidade foi de 2,29 por 100.000 habitantes no ano de 2000 e estima-se que, atualmente, 235 milhões de pessoas sofram de asma, sendo 20% crianças. Aproximadamente 10% dos casos são considerados severos, não respondendo a tratamento farmacológico, sendo necessário o uso de terapias complementares, como a oxigenoterapia, que, em concentrações elevadas, podem agravar o quadro clínico do paciente.

O estudo constituiu-se de revisão da literatura. A metodologia adotada foi a pesquisa bibliográfica de caráter descritivo envolvendo dados de estudos *in vitro* e *in vivo* tanto experimentais quanto clínicos. Foram utilizados como fontes de consultas artigos científicos nas bases de dados Portal da Scielo Brasil (<http://www.scielo.br>), US National Library of Medicine National Institutes of Health - PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) e Cochrane Library (<http://www.cochranelibrary.com/>). Os descritores utilizados foram "asthma", "Th cells", "Th-17 cells" utilizadas separadamente e em conjunto com os termos "physiopathology" e "immunopathology".

## REVISÃO DA LITERATURA

### Subtipos de células Th e células Th17

Os linfócitos T auxiliares (células ThCD4+) exibem subconjuntos funcionais de linhagens distintas cujas funções efetoras específicas se devem a expressões genéticas e consequente expressão de proteínas efetoras (MOSMANN e COFFMAN, 1986; ZHU e PAUL, 2008; ZHOU et al, 2009; SALLUSTO, 2016).

Normanton e Marti (2013), relatam, em artigo de revisão, quatro subtipos de células Th expressos por fatores de transcrição específicos e associados a produção de citocinas que os autores denominaram "citocinas assinatura", conforme observado no Quadro 1 (NORMANTON e MARTI, 2013).

Atualmente, novas subpopulações veem sendo identificadas como as Th22, Th9, dentre outras (JIA e WU, 2014; MEYLAN e GOMEZ-RODRIGUEZ, 2017).

As células T 17 (Th17) foram descritas no ano 2000 por Infante-Duarte et al. e reconhecidas cientificamente em 2005, modificando o paradigma da interação imunológica entre Th1/Th2 aceito até então (MOSMANN, 1986; MOSMANN e COFFMAN, 1989; OPPMANN et al, 2000; INFANTE-DUARTE et al, 2000; PARK et al, 2005; HARRINGTON et al, 2007). O perfil de citocinas das células Th17 se caracteriza pela síntese de interleucina 17 (IL-17), identificada por Yao et al, em 1995, além da interleucina 21 (IL-21) e da interleucina 22 (IL-22).

Posteriormente, em 2009, foram identificadas em modelos experimentais em camundongos, as células "natural Th17" (nTh17), células T CD4 + de maturação tímica que sintetizam IL-17A (MARKS et al, 2009). Zuniga et al (2013) sugeriram que estas células sofrem ativação e respondem a danos teciduais antes das células Th17 "convencionais", pois estas últimas são geradas após o reconhecimento do antigênico; o autor sugere o termo "Th17 induzíveis" para tais células (ZUNIGA et al, 2013)

Funcionalmente, a efetividade das Th17 é determinada por seus padrões de citocinas e alguns autores sugerem que esta população participa da transição entre a resposta inata e a resposta adaptativa.

Normanton e Marti (2013) observam que as funções podem ser potencializadas quando a IL-17 se associa ao TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-22, IL-1 e IFN- $\gamma$ . Park et al (2005) destacam que as "citocinas assinatura" TH1 e TH2 concomitantes reduzem os níveis de IL-17, enquanto isoladamente, há uma tendência ao aumento dessa interleucina (PARK et al, 2005).

A IL-17 compõe a "família IL-17" e inclui as citocinas IL-17 (IL-17A, cujos receptores IL-17RA e IL-17RC se expressam em células não-hematopoiéticas), IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) e a IL-17F (com funções semelhantes, porém menos potente que a IL17A) (GAFFEN et al, 2014; YE et al, 2001). As principais funções associadas às células Th17 encontram-se no Quadro 2.

Como exposto anteriormente, as células Th17 "convencionais" ou "induzíveis", após reconhecimento antigênico, sofrem diferenciação final a partir da regulação transcricional positiva exercida pelo ROR $\gamma$ t. A regulação negativa, por sua vez, é realizada por diversas expressões genéticas como o T-bet e o FOXP3; o fator de crescimento independente -1 (GFI-1), que pode suprimir o ROR $\gamma$ t o para promover a diferenciação Th2, e o receptor ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR), que inibe a expressão da ROR $\gamma$ t, impedindo a diferenciação Th17 sem afetar Th1 ou Th2 (WACLECHE et al, 2017). Destaca-se assim, de modo interessante, possibilidades de desvios e interações entre os padrões das subpopulações nas diversas reações imunológicas.

Destaca-se que as células Th exibem plasticidade de linhagens, ou seja, têm a capacidade de mudar seu perfil conforme modificações epigenéticas, expressando ou suprimindo fatores de transcrição específicos da linhagem (GAFFEN et al, 2014; O'SHEA e PAUL, 2010; BRUCKLACHER-WALDERT et al, 2014; WEI et al, 2009). Gaffen et al (2014) conceituam a plasticidade da linhagem Th17 como "a capacidade das células Th17 de adquirirem novas características efectoras", perdendo sua identidade original como, por exemplo, a expressão de ROR $\gamma$ t e a síntese de IL-17A. A plasticidade Th17 envolvem mudanças para o padrão Th1, Th2, Tregs e para linfócitos T foliculares (TFH), de acordo com suas interações e com a necessidade funcional (COSMI et al, 2010; HIROTA et al, 2013). A íntima interação entre as subpopulações de células Th e seus produtos refletem uma complexa rede imunológica. Assim como a correlação entre Th1 e Th2, a interação entre Th1 e Th17 já é bem estabelecida na literatura, com um papel anti-inflamatório mais comumente associado às células Treg (TATO e O'SHEA, 2006; STEINMAN, 2007). Ainda, Tato e O'Shea (2006) relatam a interação entre TH17 e Treg (TATO e O'SHEA, 2006).

As células Th17 via produção de IL-17 atua induzindo a resposta inflamatória e suas consequências, como permeabilidade celular, vasodilatação e migração celular. As células Th1, principalmente via IFN- $\gamma$ , induzem o desenvolvimento da imunidade mediada por células enquanto as Th2 modulam a resposta mediada por anticorpos via IL-4, IL-5 e IL-13 (MOSMANN, 1986; MOSMANN e COFFMAN, 1989; OPPMANN et al, 2000; PARK et al, 2005). Com a finalidade de imunomodular a resposta imunológica em diferentes condições patológicas como alergias e doenças autoimunes, as células Treg inibem por meio de imunossupressão induzida por TGF- $\beta$ , as respostas Th1, Th2 e Th17; portanto, tal população regula as reações, buscando equilíbrio entre as diversas facetas da resposta imunológica (PARK et al, 2005).

Assim, em ambas as associações - Th17/Th1 e Th17/Treg - destaca-se a participação da IL-6 e do TGF- $\beta$ , comumente associados a funções pró-inflamatória e anti-inflamatória, respectivamente (STEINMAN, 2007). Ainda, Steinman (2007) sugere que particularmente em inflamações das vias aéreas, o TGF $\beta$  desempenha importante papel inibitório sobre a diferenciação e a função de células Th17.

## Influência das células Th17 na asma

Apesar de importante papel na imunidade contra bactérias e fungos extracelulares, as células Th17 participam da patogênese de doenças auto-imunes e de inflamações alérgicas (KORN et al, 2007; WEAVER et al, 2013).

Anteriormente associada aos perfis Treg e Th2, a presença de infiltrado inflamatório rico em neutrófilos e/ou eosinófilo vem sendo associada, na última década, à presença de células Th17 e tanto na asma como em outras inflamações alérgicas, o infiltrado inflamatório é atualmente considerado misto, composto por células Th1, Th2, Th9 e Th17 (LLOYD e HESSEL, 2010; VOCK et al, 2010; ELSAKKAR et al, 2016).

Wang et al (2010), observam que as populações de células T de memória do infiltrado inflamatório de tecidos provenientes de pulmões de pacientes asmáticos e de camundongos com asma induzida experimentalmente, co-expressaram, em maior quantidade em comparação a amostras saudáveis, GATA3 e ROR  $\gamma$  sendo, portanto plasticamente Th2/Th17 (WANG et al, 2010).

Stritesky et al (2008) destacam que, em cultura de células Th17 associadas a IL-4, observa-se menor produção de IL-17 e aumento da produção de citocinas associadas ao fenótipo Th2, sugerindo que as células Th17 podem adquirir um fenótipo pró-alérgico; em estudos in vivo demonstram que em doenças agudas alérgicas das vias aéreas as células Th17 podem adotar, concomitantemente, o fenótipo secretor de IFN- $\gamma$  de células Th1 (STRITESKY et al, 2008).

Glosson-Byers et al (2014) observaram, em seus resultados, pequena população de CD4 + células do pulmão de camundongos alérgicos que co-produziram IL-17A e IL-13, sugerindo que as células T secretoras de IL-17A / IL-13 não expressam previamente IL-17F. Os autores também sugerem que células T secretoras de IL-17A / IL-13 são associadas a um fenótipo Th2, provavelmente desenvolvidas a partir de células Th17 (GLOSSON-BYERS et al, 2014).

Especificamente na asma alérgica, a hipótese de que as células Th17 desempenham um papel importante na asma e como estes linfócitos participam da fisiopatologia desta doença vem sendo alvo de pesquisas desde o início dos anos 2000.

Vock et al, em trabalho de 2010 em cultura de células humanas epiteliais e musculares lisas provenientes de brônquio, observaram síntese de IL-8, IL-6, TNF  $\alpha$ , GM-CSF e fator de crescimento relacionado ao antígeno (GRO- $\alpha$ ) via secreção de IL-17A e IL-17F. O mesmo autor evidenciou aumento da expressão de RNAm para IL-17 e presença de IL-17A em amostras de plasma provenientes de pacientes asmáticos (VOCK et al, 2010).

Foi observado por diversos autores que a ligação da IL-17 a seu receptor no epitélio das vias aéreas estimula a liberação dos ligantes CXCL1 (quimiocina 1) e CXCL8, além da IL-6; os dois primeiros atraem neutrófilos, enquanto a IL-6 aumenta a ativação das próprias células Th17, em um mecanismo de feedback positivo (BARNES, 2008; HAMMAD e LAMBRECHT, 2008; HOLGATE et al, 2008).

Wakashin et al (2009), associaram, em experimentos com camundongos, o perfil de citocinas produzidas por células Th17 à inflamação neutrofílica das vias aéreas e potencialização da eosinofilia das vias aéreas de um modo em geral (WAKASHIN, 2009). Segundo os autores, as células Th17 ativam neutrófilos através da IL-6, TNF  $\alpha$ , IL-1  $\beta$  e IL-17A; estes produtos atuam em sinergia na produção e atividade de elastase neutrofílica humana (HNE) e mieloperoxidase, duas das mais importantes enzimas derivadas de neutrófilos. Destaca-se, ainda, que as células Th17 prolongam a sobrevivência de neutrófilos liberando GM-CSF e fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), permitindo-lhes a manutenção da sobrevivência dos neutrófilos nas vias aéreas (WAKASHIN et al, 2009).

Portanto, o infiltrado neutrofílico observado em episódios de agudização parece ser modulado pelo aumento dos níveis de IL-17; situações que induzem o aumento desta interleucina, como as altas concentrações de oxigênio (hiperóxia) podem agravar a condição clínica do paciente em situações de urgência e emergência quando submetidos esta terapia complementar ao tratamento com corticóides e broncodilatadores, rotineiramente utilizados (NAGATO et al, 2015).

Em presença de IL-6 e TGF- $\beta$ , concomitantemente, as células Th17 sintetizam IL-17A, IL-17F, IL-22, além de IL-21 (KORN et al, 2007; WEAVER et al, 2013). A IL-22 é associada a estímulos inflamatórios precoces, induz proliferação epitelial e liberação de IL-10, tendo esta seu níveis circulantes aumentados em asma alérgica.

Glosson-Byers et al. (2014) realizaram estudo experimental utilizando camundongos Il17f + / CostRsYFP / YFP sensibilizados com OVA e alume seguido por desafios intranasais com OVA, com o objetivo de verificar a estabilidade celular das células Th17 nas doenças alérgicas agudas e crônicas das vias aéreas, a partir de análise do líquido bronco alveolar.

Os resultados sugeriram que, nas amostras provenientes dos animais desafiados com OVA, com desenvolvimento de doença aguda, houve aumento das células CD4 + sendo a maioria produtores individuais de IL-17A, IFN- $\gamma$  ou IL-13, associadas a uma pequena população de células que co-produzem IL-17A e IFN- $\gamma$  ou IL-17A e IL-13 (GLOSSON-BYERS et al, 2014).

Na doença crônica das vias aéreas alérgicas, os autores utilizaram modelo com mesmo animal, porém estimulados com ácaros de pó doméstico em 3 desafios intranasais consecutivos por semana, durante cinco semanas. As amostras do lavado provenientes dos animais estimulados exibiram aumento no número de células CD4 em comparação com as amostras dos camundongos controle, semelhante ao que foi observado no modelo agudo. Estes dados demonstram que as células Th17 permanecem produtoras de IL-17 e não expressam citocinas associadas a outros subconjuntos T auxiliares durante o desenvolvimento da reação aguda ou crônica, não sendo observada plasticidade de linhagem (GLOSSON-BYERS et al, 2014).

Em modelo de asma experimental induzida por OVA, camundongos suprimidos da ação das células TCD4+ por meio de anticorpos monoclonais anti-CD4 e anti-IL-2, não foi possível inibir a neutrofilia e infiltração neutrofílica tecidual nas vias aéreas; a instilação intranasal de IL-17A induziu o acúmulo neutrofílico nas vias aéreas e aumentou os níveis de metaloproteinase 9 (MMP-9) em lavado broncoalveolar (BARNES, 2008).

Por outro lado, Hammad e Lambrecht (2008) relatam que a IL-17 reduz a produção de CCL17 in vitro e suprime a absorção de antígenos através das DCs e produção de IL-5 e IL-13 nos linfonodos in vivo, indicando um mecanismo pelo qual IL-17 pode suprimir a inflamação alérgica quando administrado durante a provocação alérgica. (HAMMAD e LAMBRECHT, 2008).

Apesar de aproximadamente 20% do infiltrado linfocitário na asma corresponder a linfócitos Th17, o papel desta população celular e seus produtos, principalmente a IL17A, na doença alérgica humana não é totalmente esclarecido e sua influencia na severidade da asma ainda não foi bem definida (VOCK et al, 2010).

Os achados sugerem, de um modo em geral, um papel relevante destas células no recrutamento de neutrófilos e possível lesão celular em consequência desta quimiotaxia, porém, apesar de a estabilidade da linhagem das células Th17 ser essencial para o desenvolvimento de doenças alérgicas, os mecanismos que determinam a plasticidade das subpopulações Th é pouco compreendido.

## CONCLUSÕES

- A IL-17 é uma potente citocina pró-inflamatória observada em processos alérgicos tais como a asma;
- A mudança do perfil de resposta Th2 com produção de IL-4, IL-5 e IL-13 no processo alérgico da asma para perfil Th17 associado a Th1 pode exacerbar a resposta inflamatória levando a episódios de agudização;
- A IL-17 promove migração de neutrófilos colaborando para o dano tecidual agudo do parênquima pulmonar em pacientes asmáticos;

- Algumas situações, como altas concentrações de oxigênio (hiperóxia), podem acarretar na mudança do perfil clássico Th2 para Th17 associado a Th1, promovendo inflamação aguda que se desenvolve concomitante com o infiltrado eosinofílico, classicamente observado na etiopatologia da asma alérgica;
- Os dados da literatura sugerem que são necessários mais estudos para se avaliar melhor o emprego de hiperóxia como terapia complementar em pacientes que se encontram em crise asmática ou que apresentam asma grave de difícil controle;
- Estudos experimentais utilizando o modelo clássico de indução por ovalbumina (OVA) em camundongos podem contribuir para a elucidação dos mecanismos fisiopatológicos e das diversas interações Th1, Th2 e Th17, envolvidos no desenvolvimento da asma grave.

## REFERÊNCIAS

1. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 8(3): 183-92, 2008.
2. Brucklacher-Waldert V, Carr EJ, Linterman MA, Veldhoen M. Cellular plasticity of CD4+ T cells in the intestine. *Front Immunol* 7(5): 488, 2014.
3. Coffman RL, Carty JA. T cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon-gamma. *J Immunol* 136(3): 949-54, 1986.
4. Cosmi L, Maggi L, Santarlasci V, Capone M, Cardilicchia E, Frosali F, Querci V, Angeli R, Matucci A, Fambri M. Identification of a novel subset of human circulating memory CD4(+) T cells that produce both IL-17A and IL-4. *J. Allergy Clin Immunol* 125(1): 222-30, 2010.
5. Elsakkar MG, Sharaki OA, Abdallah DM, Mostafa DK, Shekondali FT. Adalimumab ameliorates OVA-induced airway inflammation in mice: Role of CD4(+) CD25(+) FOXP3(+) regulatory T-cells. *Eur J Pharmacol* 786(5): 100-8, 2016.
6. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: From mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol* 14(9): 585-600, 2014.
7. Glosson-Byers NL, Sehra S, Stritesky GL, Yu Q, Awe O, Pham D, Bruns HA, Kaplan MH. Th17 cells demonstrate stable cytokine production in a proallergic environment. *J Immunol* 193(6): 2631-40, 2014.
8. Hammad H, Lambrecht BN. Dendritic cells and epithelial cells: linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol* 8(3): 193-204, 2008.
9. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 6(11): 1123-32, 2005.
10. Hirota K, Turner JE, Villa M, Duarte JH, Demengeot J, Steinmetz OM, Stockinger B. Plasticity of Th17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell-dependent IgA responses. *Nat Immunol* 14(4): 372-9, 2013.
11. Holgate S, Bisgaard H, Bjermer L, Haahtela T, Haughney J, Horne R, Mclvor A, Palkonen S, Price DB, Thomas M, Valovirta E, Wahn U. The Brussels Declaration: the need for change in asthma management. *Eur Respir J* 32(6): 1433-42, 2008.



12. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol.* 165(11): 6107-15, 2000.
13. Jia L, Wu C. The biology and functions of Th22 cells. *Adv Exp Med Biol* 841:209-30, 2014.
14. Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jager A, Strom TB, Oukka M, Kuchroo VK. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory Th17 cells. *Nature* 448(7152): 484-7, 2007.
15. Lloyd CM, Hessel EM. Functions of T cells in asthma: more than just Th2 cells. *Nat Rev Immunol* 10(12): 838-48, 2010.
16. Marks BR, Nowyhed HN, Choi JY, Poholek AC, Odegard JM, Flavell RA, Craft J. Thymic self-reactivity selects natural interleukin 17-producing T cells that can regulate peripheral inflammation. *Nat Immunol* 10(10): 1125-32, 2009.
17. Meylan F, Gomez-Rodriguez J. T Cell Receptor and Co-Stimulatory Signals for Th9 Generation. *Methods Mol Biol* 1585: 59-71, 2017.
18. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol* 7: 145-73, 1989.
19. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol* 136: 2348-57, 1986.
20. Nagato AC, Bezerra FS, Talvani A, Aarestrup BJ, Aarestrup FM. Hyperoxia promotes TH cell polarization in airway inflammation. *Immun Inflamm Dis* 3(3): 321-337, 2015.
21. Normanton M, Marti LC. Dados recentes em IL-17 e células Th17, e implicações na doença do enxerto contra hospedeiro. *Einstein* 11(2): 237-46, 2013.
22. O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4+ T cells. *Science* 327(5969): 1098-102, 2010.
23. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 13(5): 715-25, 2000.
24. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat. Immunol* 6(11): 1133-41, 2005.
25. Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes. *Annu Rev Immunol* 34(20), 317-34, 2016.
26. Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 13(2): 139-45, 2007.
27. Stritesky GL, Yeh N, Kaplan MH. IL-23 promotes maintenance but not commitment to the Th17 lineage. *J Immunol* 181(9): 5948-55, 2008.
28. Tato CM, O'Shea J. What does it mean to be just 17? *Nature* 441(7090): 166-8, 2006.

29. Vock C, Hauber HP, Wegmann M. The other T helper cells in asthma pathogenesis. *J Allergy* 519298, 2010.
30. Wacleche VS, Landay A, Routy JP, Ancuta P. The Th17 Lineage: From barrier surfaces homeostasis to autoimmunity, cancer, and HIV-1 pathogenesis. *Viruses* 9(10): E303, 2017.
31. Wakashin H, Hirose K, Iwamoto I, Nakajima H. Role of IL-23-Th17 cell axis in allergic airway inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 149(Suppl 1): 108-12, 2009.
32. Wang YH, Voo KS, Liu B, Chen CY, Uygungil B, Spoede W, Bernstein JA, Huston DP, Liu YJ. A novel subset of CD4+ TH2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. *J Exp Med* 207(11): 2479-91, 2010.
33. Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, Kolls JK. The Th17 Pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin. *Annu Rev Pathol* 24(8): 477-512, 2013.
34. Wei G, Wei L, Zhu J, Zang C, Hu-Li J, Yao Z, Cui K, Kanno Y, Roh TY, Watford WT. Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4+ T cells. *Immunity* 30(1): 155-67, 2009.
35. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK. Cutting edge: Human IL-17: A novel cytokine derived from T-cells. *J Immunol* 155(12): 5483-6, 1995.
36. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, Oliver P, Huang W, Zhang P, Zhang J, Shellito JE, Bagby GJ, Nelson S, Charrier K, Peschon JJ, Kolls JK. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med* 194(4): 519-27, 2001.
37. Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4+ T cell lineage differentiation. *Immunity* 30(5), 646-55, 2009.
38. Zhu J, Paul WE. "CD4 T Cells: Fates, Functions, and Faults. *Blood* 112(5): 1557-69, 2008.
39. Zuniga LA, Jain R, Haines C, Cua DJ. Th17 cell development: From the cradle to the grave. *Immunol Rev* 252(1): 78-88, 2013.

## Anexo 1

Quadro 1: subtipos de população de células TCD4+, seus fatores de transcrição genéticos e padrão específico de citocinas (Normanton & Marti, 2013)

SUBPOPULAÇÃO	FATORES DE TRANSCRIÇÃO	CITOCINAS ASSINATURA
Th1	Tbet	Interferon gama IFN- $\gamma$
Th2	GATA3	Interleucina 4 (IL-4), Interleucina 5 (IL-5), Interleucina 13 (IL-13)
Treg	FOX P3	Fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) e Interleucina 10 (IL-10)
Th17	RORgt	Interleucina 17 (IL-17), Interleucina 21 (IL-21), Interleucina 22 (IL-22)

## Anexo 2

Quadro 2: Principais funções associadas às células Th17 e suas principais citocinas

IL-17	<ul style="list-style-type: none"><li>• Regulação da permeabilidade das células epiteliais intestinais</li><li>• Recrutamento de neutrófilos</li><li>• Recrutamento de células Th 17</li><li>• Previnem a infecção em superfícies mucosas por meio de peptídeos antimicrobianos</li><li>• Ativa da formação do centro germinativo em folículos linfoides na resposta humoral</li></ul>
IL-22	<ul style="list-style-type: none"><li>• Proliferação de células epiteliais</li><li>• Síntese de moléculas pró-inflamatórias</li><li>• indução da liberação de IL-10</li><li>• Estímulo de proteínas de fase aguda</li></ul>
IL-21	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estimula síntese de fatores antimicrobianos (quimiotaxia para bactérias, bacteriostático e bactericida)</li><li>• Estimula síntese de IFN tipo 1 por DC plasmocitóides (PDCS)</li><li>• Recrutamento de neutrófilos</li><li>• Bactericida</li></ul>



[www.saojose.br](http://www.saojose.br) | (21) 3107-8600

Av. Santa Cruz, 580 - Realengo - Rio de Janeiro