

Participación de las células Th17 en la patogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1

Th17 cells involvement in the pathogenesis of the human immunodeficiency virus type 1

Wbeimar Aguilar-Jiménez¹, Wildeman Zapata¹, María Teresa Rugeles¹

Resumen

La infección por el VIH-1 se caracteriza por la eliminación de linfocitos T CD4+, particularmente en la mucosa gastrointestinal, que favorece la traslocación microbiana y la hiperactivación inmunitaria, principal mecanismo patogénico en esta infección.

Las células Th17 son una subpoblación proinflamatoria de linfocitos CD4+, que producen IL-17, IL-21 e IL-22, y son importantes en la respuesta antimicrobiana, principalmente en el sistema gastrointestinal, donde promueven la restauración de la mucosa. Aunque su eliminación se ha asociado con progresión de la infección por el VIH-1 y por el virus de la inmunodeficiencia de los simios, y han sido descritas como deletérea en autoinmunidad. Su papel en la patogenia de la infección por el VIH-1 no está claramente establecido.

Considerando su capacidad funcional, las células Th17 podrían tener un impacto dual, dependiendo de la fase de la infección en que se encuentre el individuo. Actualmente, hay más información que sugiere que estas células tienen un papel benéfico al promover la recuperación de la mucosa intestinal y disminuir la traslocación microbiana, así como la hiperactivación inmunitaria. Sin embargo, su papel patogénico, particularmente promoviendo la replicación viral mediante la producción de citocinas proinflamatorias, no debe descartarse.

En esta revisión, se presentan los datos científicos disponibles del efecto de las células Th17 en la patogenia de la infección por el VIH-1.

Palabras clave: VIH-1, Th17, tejido linfóide asociado a mucosa gastrointestinal (GALT), hiperactivación inmunológica, traslocación bacteriana.

Abstract

HIV-1 infection is characterized by a gradual decrease of the immunological competence and a massive depletion of CD4+ T cells, particularly in gut-associated lymphoid tissue, which leads to microbial translocation, contributing to immune hyperactivation, the main pathogenic mechanism during HIV-1 infection.

Th17 cells are a proinflammatory CD4+ T cell subset, which produce IL-17, IL-21 and IL-22 and play a pivotal role in host defense, mainly in the gastrointestinal tissue, where they promote antimicrobial responses and gut mucosa restoration. Although Th17 depletion is a hallmark of the progression of the simian and human immunodeficiency viral infections and they have been involved in the pathogenic process in some autoimmune diseases, the role of these cells during HIV-1 infection is not completely understood.

Considering their functional potential, Th17 cells could have a dual role, depending on the stage of HIV infection a patient has reached. Currently, most evidence suggests that Th17 cells have a beneficial role by promoting gut mucosa recovery, preventing microbial translocation and decreasing immune hyperactivation. However, the pathogenic role of these cells, particularly, increasing viral replication through the production of inflammatory cytokines should not be ruled out.

In this review, scientific evidence regarding the role of Th17 on the pathogenesis of HIV infection is discussed.

Key words: HIV-1, Th17, gut-associated lymphoid tissue (GALT), immune hyperactivation, bacterial translocation.

Introducción

Actualmente, alrededor de 33 millones de personas en el mundo están infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), agente etiológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, y se estima que en el 2009 ocurrieron de 2,3 a 2,8 millones de nuevas infecciones y 1,8 millones de muertes ⁽¹⁾.

La infección por el VIH-1 se caracteriza, en la fase aguda, por una pérdida masiva de linfocitos T (LT) CD4+ en el tejido linfóide asociado a la mucosa del tubo digestivo (*Gut Associated Lymphoid Tissue*, GALT), el órgano linfóide donde reside más de 60 % de los linfocitos T ⁽²⁾. En la etapa crónica, un estado de hiperactivación inmunológica que se establece desde las etapas iniciales, contribuye con las alteraciones funcionales y con la elimina-

1 Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Recibido: 04/05/2011; Aceptado: 09/11/2011
Correspondencia: María Teresa Rugeles, Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Calle 62 N° 52-59, Laboratorio 532, Medellín, Colombia. Dirección electrónica: mtrugel@udea.edu.co Teléfonos: (574) 219-6551 y (574) 219-6482

ción progresiva de células del sistema inmunitario, particularmente de los linfocitos T CD4+ ^(3,4), fundamentales en el desarrollo de la respuesta inmunitaria humoral y celular, lo que promueve la pérdida gradual de la competencia inmunológica y favorece el desarrollo de infecciones y procesos malignos que, finalmente, conducen a la muerte.

Clásicamente, las células T CD4+ ayudadoras (*T helper*, Th) se han clasificado en Th1 y Th2, dependiendo del perfil de citocinas que producen; sin embargo, recientemente se postuló otra subpoblación de células Th, las Th17 ⁽⁵⁾, caracterizadas por un perfil proinflamatorio y consideradas esenciales en la respuesta inmunitaria antibacteriana ⁽⁶⁻⁸⁾. Estas células residen principalmente en el GALT ^(9,10), importante sitio de replicación del VIH-1, convirtiéndose en blanco directo del virus. De hecho, se ha reportado que la eliminación masiva de linfocitos T CD4+ en la infección aguda, incluye a las células Th17 ⁽¹¹⁻¹³⁾, comprometiendo mecanismos efectores de estas células durante la infección.

Aunque el papel de las células Th17 en la patogenia de la infección por el VIH-1 no se conoce, podrían tener un impacto dual según la fase en que el individuo se encuentre. Por una parte, su perfil proinflamatorio podría aumentar el estado de hiperactivación inmunológica, promoviendo la diseminación viral; por otro lado, podrían favorecer la proliferación de enterocitos y respuestas antibacterianas, y prevenir la traslocación de productos microbianos desde el lumen del tubo digestivo hacia la circulación sistémica, disminuyendo la patogenia asociada a este fenómeno.

Con base en lo anterior, en esta revisión se hizo una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Medline y Ovid, usando y combinando los términos: "HIV-1, Th17, IL-17, hyperactivation and bacterial translocation", con el fin de analizar aspectos concernientes a la relación entre las células Th17 y el VIH-1, particularmente en el GALT, principal sitio de replicación viral y donde estas células ejercen su función primordial.

Diferenciación de células T CD4+

Los linfocitos T CD4+ no son una población unitaria de células, sino que representan una serie de distintas subpoblaciones celulares con diferente fenotipo y función. Una vez en la periferia, los linfocitos T CD4+ vírgenes pueden diferenciarse en varias subpoblaciones de células según la estimulación antigénica y del microambiente de citocinas que predomine ⁽¹⁴⁾. Las cuatro subpoblaciones de células CD4+ mejor caracterizadas, son las células Th1, Th2, las células T reguladoras inducidas (iTreg) y las Th17 ⁽¹⁴⁾. Otras subpoblaciones de linfocitos T CD4+ más recientemente descritas, y de las que se desconocen muchos aspectos fenotípicos y funcionales, incluyen las células Th22, que producen IL-22 y pueden mediar las interacciones del sistema inmunitario con las células del estroma ⁽¹⁵⁾, y las Th9, que producen IL-9 y a las que se les han atribuido funciones importantes en la inmunidad contra helmintos y en la potenciación de las enfermedades inflamatorias ^(16,17).

Las células Th1 participan en la eliminación de patógenos intracelulares y producen principalmente interferón (IFN)- γ y factor de necrosis tumoral (TNF)- α ⁽¹⁸⁾. La diferenciación hacia Th1 es iniciada por señales coordinadas a través del receptor de células T (*T Cell Receptor*, TCR,) y de receptores de citocinas asociados a STAT1 y STAT4 (*Signal Transducer and Activator of Transcription*, STAT), principalmente el receptor de la interleucina (IL)-12, así como también los receptores para los IFN-I y II, y para la IL-27 ^(14,18). De esta forma, se activa el factor de transcripción T-bet, que controla la diferenciación de estas células, aumentando la expresión de genes como IFN- γ y potenciando la respuesta Th1 ^(14,18). Las células Th2 participan en el control de las infecciones por patógenos extracelulares, producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, potenciando la inmunidad humoral. La diferenciación hacia Th2 es iniciada por estimulación del receptor de células T y del receptor de IL-4, vía STAT6; estas señales actúan en conjunto induciendo activación del factor de

transcripción GATA3, necesario para inducir la diferenciación y expresión de genes de citocinas Th2⁽¹⁹⁾.

Las iTreg así como las células T reguladoras naturales, se caracterizan por inhibir la activación y expansión de células T efectoras, las dendríticas y las asesinas naturales⁽²⁰⁾. Las iTreg se originan en la periferia, bajo el estímulo de citocinas inmunosupresoras, como el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) e IL-10, o en presencia de células dendríticas tolerogénicas o de agentes inmunomoduladores como el ácido retinoico, la vitamina D3, y la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO)⁽²⁰⁾. En la diferenciación hacia iTreg, la IL-2 vía STAT5 favorece la expresión del factor de transcripción *Forkhead Box Protein 3* (FOXP3), el cual dirige las funciones inmunosupresoras de estas células⁽²¹⁾. Hacen parte de estas células las Th3, productoras de TGF- β ^(22, 23) y las células T reguladoras 1 (TR1), que producen grandes cantidades de IL-10⁽²⁴⁾.

Las células Th17 son consideradas proinflamatorias y esenciales en la respuesta antibacteriana⁽⁶⁻⁸⁾.

Biología de las células TH17

Las células Th17 se caracterizan por la producción de IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22⁽²⁵⁾, y la expresión de los receptores de la IL-23; CD161, un receptor de tipo lectina C y el CCR6 (*CC-Chemokine Receptor 6*)^(9,25,26). El receptor CCR6 permite la migración de estas células al tubo digestivo donde predomina su ligando (MIP3- α /CCL20)⁽²⁶⁾. La diferenciación de células Th17 se da por señales transmitidas a través de su receptor de células T y CD28/ICOS. El control global de la transcripción de su diferenciación es regulado por STAT3, activado por la señalización a través del receptor de IL-6⁽²⁷⁾; el STAT3 activado promueve la producción de IL-21 y de su receptor⁽²⁷⁾. La IL-21 activa la expresión del receptor de IL-23 en una manera dependiente de STAT3⁽²⁷⁾; la IL-23 y la IL-1, producidas por células mieloides activadas, incluyendo células dendríticas y ma-

crófagos, posiblemente finalizan el programa de diferenciación de las células Th17⁽²⁵⁾. Además, la activación de STAT3 induce la expresión de los factores de transcripción característicos de Th17, ROR- γ t y ROR- α , los cuales controlan el programa de expresión génica asociado a estas células, promoviendo la producción de IL-17, IL-17F e IL-22⁽²⁸⁾. Las citocinas Th17, inducen la expresión de diversas citocinas y quimiocinas proinflamatorias, como IL-6, TNF- α , IL-1, CXCL-6, CXCL-7, CXCL-8, MCP-1 y metaloproteinasas^(8,9,25), contribuyendo a la expansión de la respuesta inflamatoria, mediante el reclutamiento y activación de neutrófilos y macrófagos^(8,29), y la producción de péptidos antimicrobianos como lipocalina-2, Reg3 γ , β -defensinas y calprotectina^(6,7,30). Además, favorecen la secreción local de moco y la proliferación y regeneración de enterocitos, proceso inducido en gran medida por la IL-22^(31,32) (figura 1).

Además, las citocinas Th17 inducen la expresión de claudinas⁽³³⁾, componentes de las uniones epiteliales capaces de regular la conformación de la barrera intestinal mediante la señalización de ERK y MAPK⁽³³⁾, convirtiendo estas células en actores de la homeostasis intestinal. Los receptores para la IL-17 (IL-17RA y IL-17RC) son expresados en órganos como pulmón, riñón, hígado y bazo⁽³⁴⁾, y en leucocitos, queratinocitos, fibroblastos, y células epiteliales, mesoteliales y del endotelio vascular⁽³⁵⁾. Además, microorganismos de la flora normal inducen y modulan la respuesta Th17 en el GALT⁽¹⁰⁾, lo que sugiere posibles blancos terapéuticos para regular la respuesta inmunitaria. Todo lo anterior exalta la importancia de estas células en la defensa del hospedador, principalmente en el GALT.

Participación de las células Th17 durante la infección por el VIH-1

La eliminación masiva de linfocitos T CD4+ en la fase aguda de la infección por el VIH-1, puede explicarse con base en que más de 98 % de los linfocitos T en sitios efectoras del GALT poseen un

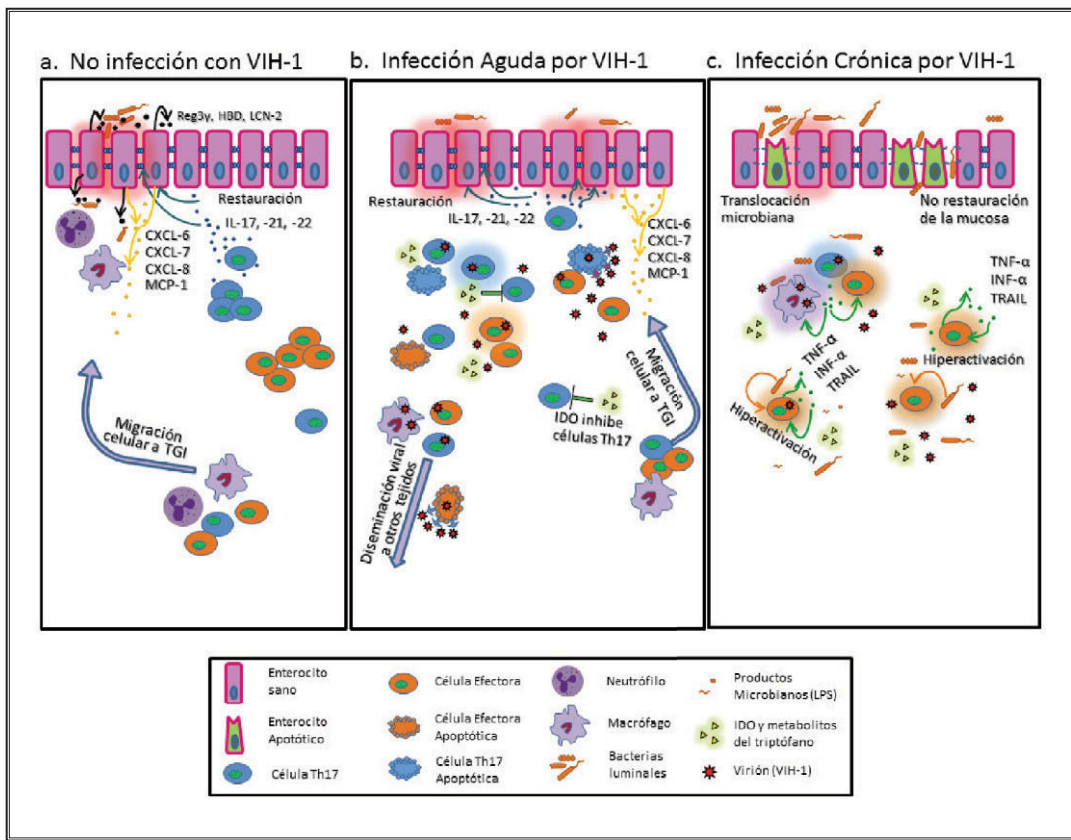


Figura 1. Papel de las células Th17 en la infección por VIH-1

a. Sin infección por VIH-1. Las células Th17 promueven respuestas antibacterianas en el tubo digestivo, controlando la translocación bacteriana y promoviendo la restauración de la mucosa intestinal, mediante la inducción de claudinas, moléculas que hacen parte de las uniones intercelulares y que se producen en respuesta a la IL-22. **b.** Infección aguda por VIH-1. En la infección aguda por el VIH-1, las células Th17 inducen la producción de citocinas y quimocinas proinflamatorias por células epiteliales y otras células del sistema inmunitario (CXCL-6, CXCL-7, CXCL-8 y MCP-1), promoviendo la migración de células al tubo digestivo y creando un ambiente propicio para la replicación y diseminación viral. Además, se ha visto que la actividad de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa aumenta en la infección por el VIH-1, generando metabolitos que inhiben el factor de transcripción ROR- γ t que promueve el desarrollo de células Th17, así como su actividad funcional. En esta fase de la infección, se observa una eliminación masiva de las células T CD4+ efectoras, incluidas las Th17. **c.** Infección crónica por VIH-1 En la fase crónica de la infección por el VIH-1, se hace evidente el número reducido de células Th17 en el tubo digestivo, una pérdida en el equilibrio Th17/células reguladoras, el predominio de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , INF- α y TRAIL, y la disminución de la restauración de la mucosa, lo cual se correlaciona con un aumento en la translocación microbiana y aumento en la hiperactivación inmunológica (células sombreadas), lo que contribuye con la patogenia de la infección.

fenotipo CD45RO+ de memoria y expresan CCR5 y CXCR4, exponiéndolos a la infección⁽²⁾. Además, se ha propuesto que otros mecanismos diferentes a la infección también promueven la eliminación de estas células, entre los que se destaca la muerte celular inducida por activación⁽³⁾. La activación sostenida del sistema inmunitario, en un intento por recuperar el número reducido de células en GALT, crea un ambiente proinflamatorio, en el que se aumenta la producción de citocinas, como el TNF- α e INF- α , y moléculas, como el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF

(TRAIL, *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*), que contribuyen a las alteraciones funcionales y a la eliminación progresiva de los linfocitos T CD4+^(36,37). Además, se ha observado que la lesión del componente inmunitario en la mucosa del tubo digestivo, sumada a la muerte de enterocitos, a la alteración de las comunicaciones intercelulares y a la fibrosis del epitelio intestinal⁽²⁾, promueven la activación inmunitaria sistémica mediante el incremento de la traslocación de microorganismos o sus productos de la luz gastrointestinal hacia la circulación sistémica^(38,39).

Las células Th17 han sido descritas como patogénicas en enfermedades como la encefalomiélitis autoinmunitaria experimental, la artritis inducida por colágeno, la colitis crónica y en la fase inicial del asma. En estas enfermedades, se ha observado un aumento significativo de la inflamación localizada en el órgano afectado, asociado a la presencia de células Th17 que reconocen antígenos propios, como es el caso de la mielina ⁽⁴⁰⁾; por el contrario, ha sido reportada como protectora en la colitis aguda y en la fase efectora del asma, donde contrarresta las respuestas excesivas de tipo Th2 ⁽²⁵⁾. Sin embargo, el papel de las células Th17 durante la patogenia de la infección por el VIH-1 apenas está siendo explorado.

La capacidad antibacteriana de las células Th17 ^(6,7,30) y su capacidad de inducir la proliferación de enterocitos ^(31,32), podrían contribuir con la disminución de la hiperactivación inmunitaria, controlando la traslocación microbiana y promoviendo la restauración de la mucosa intestinal. De hecho, Raffatellu, *et al.*, reportaron que, después de la inoculación de *Salmonella* spp., se observaba una mayor traslocación de esta bacteria a ganglios linfáticos mesentéricos en macacos infectados con el virus de la inmunodeficiencia de los simios, en comparación con macacos no infectados; este hallazgo se asoció con eliminación de las células Th17 del GALT, disminución en la producción de citocinas Th17 y disminución en niveles de péptidos antimicrobianos ⁽⁷⁾. Además, se observó que en ratones *knock out* para la IL-17 (IL-17^{-/-}) o para su receptor (IL-17R^{-/-}) se daba un reclutamiento menor de neutrófilos a la mucosa, haciendo a esos ratones incapaces de controlar la traslocación y diseminación de infecciones bacterianas ^(6,7). A pesar de que la relación de estas células con la hiperactivación inmunitaria en la infección por VIH-1 ha sido poco estudiada, algunos autores mostraron que la eliminación masiva de células Th17 y el aumento de células iTreg en sangre periférica y en GALT, se asocia con mayor traslocación microbiana e hiperactivación inmunitaria ^(41,42).

En contraste, dado su potencial proinflamatorio ^(8,9,29), las células Th17, particularmente en la fase aguda de la infección por VIH-1, podrían contribuir con la migración de células blanco al tubo digestivo, así como con la activación inmunológica, y favorecer la replicación y diseminación virales (figura 1). De hecho, recientemente se reportó que las células Th17 promueven la persistencia y patogenia de la infección por el virus de la encefalomiélitis murina de Theiler, al inducir la expresión de moléculas antiapoptóticas, aumentando la supervivencia de células infectadas e inhibiendo su eliminación mediada por linfocitos T citotóxicos ⁽⁴³⁾. Sin embargo, no existen reportes que asocien directamente el papel patogénico de estas células con la infección por VIH-1 en humanos.

Maek, *et al.*, reportaron que los individuos con VIH-1 exhiben un mayor porcentaje de células CD3+CD4+ productoras de IL-17 en sangre periférica que los individuos sanos ⁽⁴⁴⁾; No obstante, el estudio no consideró las diferencias encontradas según la carga viral o el estado clínico de los individuos infectados; por lo tanto, es difícil inferir, a partir de este estudio, el papel de las células Th17 en esta infección.

En población pediátrica, Ndhlovu, *et al.*, reportaron que los niños sanos exhibían una frecuencia mayor de células Th17 en sangre periférica que los niños con VIH-1, y además, los niños infectados y con carga viral mayor de 50 copias/ml, tenían una disminución mayor en la frecuencia de estas células en comparación con los niños con VIH-1 con carga viral indetectable ⁽⁴⁵⁾, lo cual sugiere que la preservación de las células Th17 depende de la supresión viral.

La asociación entre la frecuencia de células Th17 en el GALT y la carga viral es poco clara; en tres estudios en humanos y macacos, se reportó una correlación negativa leve entre la frecuencia de células Th17 en el GALT con la carga viral ^(11,12,46), lo cual sugiere que estas células podrían estar participando en el control viral. Chege, *et al.*,

encontraron una correlación negativa entre el número de células Th17 y la cantidad de ADN proviral en el recto de individuos con VIH-1 que recibían tratamiento antirretroviral ($r=0,76$ y $p=0,02$)⁽⁴¹⁾. A pesar de ello, en ninguno de estos estudios se determinó la cantidad de ARN viral en el tubo digestivo, medición que hubiese sido más apropiada debido a que la carga viral plasmática no refleja necesariamente el nivel de replicación ni de persistencia viral en el tejido^(47,48).

Además, en algunos reportes se sugiere que, durante la infección por VIH-1 y por VIS, las células Th17 son preferencialmente eliminadas en comparación con otras subpoblaciones de linfocitos T CD4+ en el GALT^(7,11,12,49). De hecho, se ha reportado que las células Th17 son muy permisivas ante la infección por VIH-1 *in vivo* e *in vitro*^(11-13,50), probablemente debido a la gran expresión de CCR5^(11,13,50). Sin embargo, en los reportes de Brenchley y de Cecchinato, *et al.*,^(11,12) es importante ser cuidadoso al interpretar números relativos, dado que no tienen en cuenta la disminución absoluta de linfocitos T CD4+ en el GALT durante la infección por VIH-1 y VIS, respectivamente; por lo tanto, es difícil determinar la relevancia de la disminución relativa de células Th17, a la luz de la pérdida total de linfocitos.

Existen datos que sustentan que la eliminación preferencial de estas células sobre otras subpoblaciones de linfocitos T CD4+, no puede ser completamente explicada por un efecto directo del virus. Aunque las células Th17 comparten marcadores fenotípicos con las células iTreg, como los receptores CCR4, CCR5 y CCR6⁽⁵¹⁾, y exhiben una sensibilidad similar a la infección lentiviral *in vitro*^(11,12,52), las iTreg, por el contrario, como fue reportado por nuestro grupo, están aumentadas en tejidos linfoides durante la infección progresiva por el VIH-1⁽⁵³⁾. Además, la razón entre el porcentaje de células Th17 y iTreg (Th17/iTreg) es significativamente menor en individuos con progresión de la enfermedad, en comparación con controles sanos⁽⁴¹⁾ y con individuos que controlan de manera natural la

replicación viral en ausencia de tratamiento antirretroviral^(42,54); particularmente, esta diferencia fue directamente asociada con la actividad metabólica de IDO1, una enzima que metaboliza el triptófano⁽⁴²⁾. Los metabolitos generados por el catabolismo del triptófano mediante IDO1, así como las moléculas implicadas en la respuesta a la ausencia de aminoácidos, son capaces de inducir la expresión de FOXP3 y la generación de iTreg, así como suprimir la expresión de ROR- γ t y la generación de células Th17^(55,56). Además, se ha observado que, en la infección no patológica por VIS, la expresión de IDO1 se encuentra en niveles basales y la razón Th17/iTreg no se afecta⁽⁵⁷⁾. De esta manera, la eliminación preferencial de las células Th17 podría estar parcialmente mediada por IDO1 (figura 1). Asimismo, se ha reportado que existe un fino equilibrio de las citocinas que median la generación de células Th17 y de iTreg, donde el TGF- β puede promover la diferenciación de ambas subpoblaciones celulares, y la IL-6 es la citocina que promueve la diferenciación hacia Th17 e inhibe las generación de células iTreg⁽⁵⁸⁾; sin embargo, probablemente otros mecanismos no descritos aún podrían estar participando.

Recientemente, se reportó que la eliminación masiva de células Th17 ocurre en individuos infectados con el VIH-1, con recuentos normales de linfocitos T CD4+ en sangre periférica^(13, 59), lo cual sugiere que la pérdida de células Th17 se produce antes de la aparición de la enfermedad avanzada y que su eliminación puede predisponer a la progresión de la infección^(13,59). Estas observaciones son apoyadas por dos estudios recientes en los que se evaluaron diferentes cohortes de individuos sin progresión de la enfermedad a largo término (*Long Term Non Progressors*, LTNP), los cuales mostraron que la frecuencia de las células Th17 del tubo digestivo y de sangre periférica en estos individuos es significativamente más alta, en comparación con individuos con progresión de la enfermedad⁽⁴⁶⁾, y similar a la de los individuos sanos⁽⁶⁰⁾. Por consiguiente, podría pensarse que el restableci-

miento de la frecuencia normal de células Th17 en individuos infectados, podría contribuir con un mejor pronóstico en la infección por VIH-1.

En la búsqueda de mecanismos que promuevan la restauración de las células Th17, el tratamiento antirretroviral ha sido hasta el momento la única herramienta usada con este fin, pero los datos al respecto no son concluyentes. Por un lado, se reportó que los individuos en tratamiento exhiben un aumento en la frecuencia de células Th17 y en la respuesta celular anti-VIH-1^(41,42,61); además, Chege, *et al.*, encontraron que el aumento en el porcentaje de células Th17 en individuos que llevaban largos periodos en tratamiento antirretroviral (entre 4 y 17 años), se asociaba con disminución en la translocación microbiana y en el ADN proviral del tubo digestivo⁽⁴¹⁾. Sin embargo, en otros estudios no se encontró restauración alguna de esta población celular^(11,50,59).

A pesar de los estudios realizados hasta el momento, el papel de estas células en la inmunopatogenia del VIH-1 no está completamente definido y no es claro si estas células promueven la hiperactivación inmunológica mediante la producción de mediadores inflamatorios, lo cual podría potenciar la replicación y diseminación del virus. No obstante, los datos disponibles fortalecen la idea de que la capacidad antibacteriana y regenerativa del epitelio intestinal de las células Th17 les permite disminuir la hiperactivación inmunológica mediante la reducción de la translocación microbiana, participando de esta manera en el control de la infección por el VIH-1.

Conclusiones

Considerando la capacidad funcional de las células Th17, éstas podrían tener un impacto dual. En la fase aguda, mediante la producción de moléculas proinflamatorias, podrían promover la migración de células al tubo digestivo y crear un ambiente propicio para la replicación y diseminación viral; por otro lado, en la fase crónica de la infección, el número reducido de células

Th17 en el tubo digestivo se ha asociado con disminución de la restauración de la mucosa, aumento en la translocación microbiana e hiperactivación inmunológica, lo que contribuye con la patogenia de la infección (figura 1).

Es posible sugerir que la eliminación masiva de linfocitos T CD4+ en el GALT en las fases iniciales de la infección por VIH-1, afecta la homeostasis intestinal y disminuye en forma significativa las funciones efectoras y reguladoras que las células Th17 tienen en la respuesta inmunitaria, particularmente su capacidad antibacteriana y de restauración de la mucosa intestinal. De hecho, en los estudios que indican que individuos que no progresan a la infección mantienen niveles normales de estas células en el tubo digestivo y en sangre periférica, se sugiere que las células Th17 contribuyen con la disminución en la patogenia viral asociada al fenómeno de traslocación microbiana e hiperactivación inmunitaria.

Develar el papel de las células Th17 en la infección por VIH-1 y la relación de estas células con los mecanismos que subyacen a la traslocación e hiperactivación inmunológica, podría ayudar a comprender mejor la patogenia de la enfermedad causada por este virus, promoviendo el desarrollo de estrategias terapéuticas que modulen de manera efectiva esta subpoblación celular con el objetivo de mejorar el pronóstico de esta infección.

Agradecimientos

Este trabajo fue posible gracias al Fondo de Sostenibilidad 2011-2012 de la Universidad de Antioquia.

Referencias

1. UNAIDS. AIDS epidemic update. 2010. Disponible: http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_Foreword_em.pdf
2. Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH, Beilman GJ, *et al.* CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J Exp Med.* 2004;200:749-59.
3. Groux H, Torpier G, Monte D, Mouton Y, Capron A, Ameisen JC. Activation-induced death by apoptosis in CD4+ T cells from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals. *J Exp Med.* 1992;175:331-40.
4. Liu Z, Cumberland WG, Hultin LE, Prince HE, Detels R, Giorgi JV.

- Elevated CD38 antigen expression on CD8+ T cells is a stronger marker for the risk of chronic HIV disease progression to AIDS and death in the Multicenter AIDS Cohort Study than CD4+ cell count, soluble immune activation markers, or combinations of HLA-DR and CD38 expression. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;16:83-92.
5. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, *et al.* Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123-32.
 6. Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, *et al.* Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity.* 2009;30:108-19.
 7. Raffatellu M, Santos RL, Verhoeven DE, George MD, Wilson RP, Winter SE, *et al.* Simian immunodeficiency virus-induced mucosal interleukin-17 deficiency promotes *Salmonella* dissemination from the gut. *Nat Med.* 2008;14:421-8.
 8. Ye P, Rodríguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, *et al.* Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXCL chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *J Exp Med.* 2001;194:519-27.
 9. Kleinschek MA, Boniface K, Sadekova S, Grein J, Murphy EE, Turner SP, *et al.* Circulating and gut-resident human Th17 cells express CD161 and promote intestinal inflammation. *J Exp Med.* 2009;206:525-34.
 10. Ivanov II, Manel N. [Induction of gut mucosal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Med Sci (Paris).* 2010;26:352-5.
 11. Brenchley JM, Paillardini M, Knox KS, Asher AI, Cervasi B, Asher TE, *et al.* Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and non-pathogenic lentiviral infections. *Blood.* 2008;112:2826-35.
 12. Cecchinato V, Trindade CJ, Laurence A, Heraud JM, Brenchley JM, Ferrari MG, *et al.* Altered balance between Th17 and Th1 cells at mucosal sites predicts AIDS progression in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Mucosal Immunol.* 2008;1:279-88.
 13. Prendergast A, Prado JG, Kang YH, Chen F, Riddell LA, Luzzi G, *et al.* HIV-1 infection is characterized by profound depletion of CD161+ Th17 cells and gradual decline in regulatory T cells. *AIDS.* 2010;24:491-502.
 14. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood.* 2008;112:1557-69.
 15. Trifari S, Spits H. IL-22-producing CD4+ T cells: middle-men between the immune system and its environment. *Eur J Immunol.* 2010;40:2369-71.
 16. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, Galileos G, Gao W, Sobel RA, *et al.* IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells. *Nat Immunol.* 2008;9:1347-55.
 17. Veldhoen M, Uytendow C, van Snick J, Helmsby H, Westendorf A, Buer J, *et al.* Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nat Immunol.* 2008;9:1341-6.
 18. Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell.* 2000;100:655-69.
 19. Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell.* 1997;89:587-96.
 20. Fehervari Z, Sakaguchi S. CD4+ Tregs and immune control. *J Clin Invest.* 2004;114:1209-17.
 21. Yao Z, Kanno Y, Kerenyi M, Stephens G, Durant L, Watford WT, *et al.* Nonredundant roles for Stat5a/b in directly regulating Foxp3. *Blood.* 2007;109:4368-75.
 22. Carrier Y, Yuan J, Kuchroo VK, Weiner HL. Th3 cells in peripheral tolerance. I. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF-beta T cell-transgenic mice. *J Immunol.* 2007;178:179-85.
 23. Chen Y, Kuchroo VK, Inobe J, Hafler DA, Weiner HL. Regulatory T cell clones induced by oral tolerance: suppression of autoimmune encephalomyelitis. *Science.* 1994;265:1237-40.
 24. Groux H, O'Garra A, Bigler M, Rouleau M, Antonenko S, de Vries JE, *et al.* A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature.* 1997;389:737-42.
 25. Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:337-48.
 26. Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V, Maggi E, Capone M, Frosali F, *et al.* Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor. *J Exp Med.* 2008;205:1903-16.
 27. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, *et al.* IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol.* 2007;8:967-74.
 28. Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, *et al.* T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity.* 2008;28:29-39.
 29. Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, *et al.* IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol.* 1998;160:3513-21.
 30. Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, Hu Y, Sa SM, Gong Q, *et al.* Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med.* 2008;14:282-9.
 31. Brand S, Beigel F, Olszak T, Zitzmann K, Eichhorst ST, Otte JM, *et al.* IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G827-38.
 32. Pickert G, Neufert C, Leppkes M, Zheng Y, Wittkopf N, Warntjen M, *et al.* STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing. *J Exp Med.* 2009;206:1465-72.
 33. Kinugasa T, Sakaguchi T, Gu X, Reinecker HC. Claudins regulate the intestinal barrier in response to immune mediators. *Gastroenterology.* 2000;118:1001-11.
 34. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, Reddi AH. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003;14:155-74.
 35. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol Immunol.* 2007;51:1139-47.
 36. Herbeval JP, Grivel JC, Boasso A, Hardy AW, Chougnat C, Dolan MJ, *et al.* CD4+ T-cell death induced by infectious and noninfectious HIV-1: Role of type 1 interferon-dependent, TRAIL/DR5-mediated apoptosis. *Blood.* 2005;106:3524-31.
 37. Liu AY, Miskovsky EP, Stanhope PE, Siliciano RF. Production of transmembrane and secreted forms of tumor necrosis factor (TNF)-alpha by HIV-1-specific CD4+ cytolytic T lymphocyte clones. Evidence for a TNF-alpha-independent cytolytic mechanism. *J Immunol.* 1992;148:3789-98.
 38. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, *et al.* Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med.* 2006;12:1365-71.
 39. Jiang W, Lederman MM, Hunt P, Sieg SF, Haley K, Rodriguez B, *et al.* Plasma levels of bacterial DNA correlate with immune activation and the magnitude of immune restoration in persons with antiretroviral-treated HIV infection. *J Infect Dis.* 2009;199:1177-85.
 40. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, *et al.* IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med.* 2005;201:233-40.
 41. Chege D, Sheth PM, Kain T, Kim CJ, Kovacs C, Loutfy M, *et al.* Sigmoid Th17 populations, the HIV latent reservoir, and microbial translocation in men on long-term antiretroviral therapy. *AIDS.* 2011;25:741-9.
 42. Favre D, Mold J, Hunt PW, Kanwar B, Loke P, Seu L, *et al.* Tryptophan catabolism by indoleamine 2,3-dioxygenase 1 alters the balance of TH17 to regulatory T cells in HIV disease. *Sci Transl Med.* 2010;2:32ra6.
 43. Hou W, Kang HS, Kim BS. Th17 cells enhance viral persistence and inhibit T cell cytotoxicity in a model of chronic virus infection. *J Exp Med.* 2009;206:313-28.
 44. Maek ANW, Buranapraditkun S, Klaewsongkram J, Ruxrungtham K. Increased interleukin-17 production both in helper T cell subset Th17 and CD4-negative T cells in human immunodeficiency virus infection. *Viral Immunol.* 2007;20:66-75.
 45. Ndhlovu LC, Chapman JM, Jha AR, Snyder-Cappione JE, Pagan M, Leal FE, *et al.* Suppression of HIV-1 plasma viral load below detection preserves IL-17 producing T cells in HIV-1 infection. *AIDS.* 2008;22:990-2.

46. Salgado M, Rallon NI, Rodes B, López M, Soriano V, Benito JM. Long-term non-progressors display a greater number of Th17 cells than HIV-infected typical progressors. *Clin Immunol.* 2011;139:110-4.
47. Baeten JM, Kahle E, Lingappa JR, Coombs RW, Delany-Moretlwe S, Nakku-Joloba E, *et al.* Genital HIV-1 RNA predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission. *Sci Transl Med.* 2011;3:77ra29.
48. Chun TW, Nickle DC, Justement JS, Meyers JH, Roby G, Hallahan CW, *et al.* Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2008;197:714-20.
49. Kader M, Wang X, Piatak M, Lifson J, Roederer M, Veazey R, *et al.* Alpha4(+)beta7(hi)CD4(+) memory T cells harbor most Th-17 cells and are preferentially infected during acute SIV infection. *Mucosal Immunol.* 2009;2:439-49.
50. El Hed A, Khaitan A, Kozhaya L, Manel N, Daskalakis D, Borkowsky W, *et al.* Susceptibility of human Th17 cells to human immunodeficiency virus and their perturbation during infection. *J Infect Dis.* 2010;201:843-54.
51. Lim HW, Lee J, Hillsamer P, Kim CH. Human Th17 cells share major trafficking receptors with both polarized effector T cells and FOXP3+ regulatory T cells. *J Immunol.* 2008;180:122-9.
52. Moreno-Fernández ME, Zapata W, Blackard JT, Franchini G, Choungnet CA. Human regulatory T cells are targets for human immunodeficiency virus (HIV) infection, and their susceptibility differs depending on the HIV type 1 strain. *J Virol.* 2009;83:12925-33.
53. Nilsson J, Boasso A, Velilla PA, Zhang R, Vaccari M, Franchini G, *et al.* HIV-1-driven regulatory T-cell accumulation in lymphoid tissues is associated with disease progression in HIV/AIDS. *Blood.* 2006;108:3808-17.
54. Brandt L, Benfield T, Mens H, Clausen LN, Katzenstein TL, Fomsgaard A, *et al.* Low level of regulatory T cells and maintenance of balance between regulatory T cells and TH17 cells in HIV-1-infected elite controllers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57:101-8.
55. Sharma MD, Hou DY, Liu Y, Koni PA, Metz R, Chandler P, *et al.* Indoleamine 2,3-dioxygenase controls conversion of Foxp3+ Tregs to TH17-like cells in tumor-draining lymph nodes. *Blood.* 2009;113:6102-11.
56. Sundrud MS, Korolov SB, Feuerer M, Calado DP, Kozhaya AE, Rhule-Smith A, *et al.* Halofuginone inhibits TH17 cell differentiation by activating the amino acid starvation response. *Science.* 2009;324:1334-8.
57. Favre D, Lederer S, Kanwar B, Ma ZM, Proll S, Kasakow Z, *et al.* Critical loss of the balance between Th17 and T regulatory cell populations in pathogenic SIV infection. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000295.
58. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, *et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature.* 2006;441:235-8.
59. Yue FY, Merchant A, Kovacs CM, Loutfy M, Persad D, Ostrowski MA. Virus-specific interleukin-17-producing CD4+ T cells are detectable in early human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol.* 2008;82:6767-71.
60. Ciccone EJ, Greenwald JH, Lee PI, Biancotto A, Read SW, Yao MA, *et al.* CD4+ T cells, including Th17 and cycling subsets, are intact in the gut mucosa of HIV-1-infected long-term nonprogressors. *J Virol.* 2011;85:5880-8.
61. Macal M, Sankaran S, Chun TW, Reay E, Flamm J, Prindiville TJ, *et al.* Effective CD4+ T-cell restoration in gut-associated lymphoid tissue of HIV-infected patients is associated with enhanced Th17 cells and polyfunctional HIV-specific T-cell responses. *Mucosal Immunol.* 2008;1:475-88.