

## Polarização de linfócitos: Relevância fisiopatológica de Th9 e Th17

## Lymphocyte polarization: Pathophysiological relevance of Th9 and Th17

Giovanna Rosa Degasperi, Ricardo Cunha Camargo, Taynara Cristina Silva Ribeiro, Thais Costa Reis Rodrigues, Giovanna Barille

### Como citar este artigo:

Degasperi GR, Camargo RC, Ribeiro TCS, Rodrigues TCR, Barille G. Polarização de linfócitos: Relevância fisiopatológica de Th9 e Th17. Revista Saúde (Sta. Maria). 2018; 44(2), 1-9.

### Autor correspondente:

Giovanna Rosa Degasperi Correio  
ORCID iD <http://orcid.org/0000-0002-0317-2532>

URL Lattes <http://lattes.cnpq.br/3551771592476442>

Instituição/Afiliação  
Docente da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas).  
Coordenadora Geral de Pesquisa, vinculada à Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da PUC-Campinas. Membro da Associação Brasileira de Gestores de Pesquisa (ABGEPq).  
Parecerista ad-hoc FAPESP e FACEPE. Coordenadora da Liga de Imunologia da Faculdade de Medicina da PUC-Campinas. Foi Integradora Acadêmica de Graduação na PUC-Campinas (2014-2017).

Endereço p/ correspondência:  
Rua Professor Dr. Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 - Parque Rural Fazenda Santa Cândida, Campinas - SP, 13087-571

### Data de Submissão:

20/05/2018

### Data de aceite:

16/08/2018

**Conflito de Interesse:** Não há conflito de interesse



## RESUMO

A polarização de células TCD4+ é um dos mecanismos mais importantes da resposta imunológica. Cada um dos subtipos ou padrões de células são originados a partir da polarização decorrente da interação de células TCD4+ naivas com antígenos apresentados por células apresentadoras de antígenos. A expressão de determinados fatores de transcrição e a produção de interleucinas específicas constituem a identidade de cada um deles. Além de Th1 e Th2 já comumente descritos, o papel das polarizações Th17 e Th9 se mostram cada vez mais presentes na fisiopatologia de diversas doenças e constituem um caminho promissor para traçar possíveis estratégias terapêuticas. Para a revisão bibliográfica do tipo exploratória descritiva, foram utilizadas as bases de dados Scielo, PubMed, Lilacs e Bireme.

**Descritores:** Linfócitos T, Interleucinas, Fatores de transcrição, Linfócitos T reguladores

## ABSTRACT

The polarization of TCD4+ cells is one of the most important mechanisms of the immune response. Each of the subtypes or cell patterns are derived from the polarization due to the interaction of TCD4+ naive cells as antigens presented by antigen-presenting cells. The expression of certain transcription factors and the production of specific interleukins constitute the identity of each one of them. In addition to the Th1 and Th2 already described, the role of the Th17 and Th9 polarizations are increasingly present in the initiation of several pathologies and are a promising way to outline possible therapeutic strategies. For the bibliographic review of the descriptive exploratory type, the databases Scielo, PubMed, Lilacs and Bireme.

**Keywords:** T-Lymphocytes, Interleukins, Transcription factors, Regulatory T Lymphocytes.

## INTRODUÇÃO

Durante o processo de ativação das células TCD4<sup>+</sup> nominadas também como linfócitos T *helper naive*, essas sofrem polarização para diferentes padrões de células T *helper* (Th), adquirindo diversas funções efetoras, que direcionam o perfil das respostas imunológicas. Os padrões dos tipos Th1/Th2 foram os primeiros a serem descritos na literatura. Posteriormente, a identificação de células T efetoras Th17, T reguladoras (Tregs) e Th9, mudaram o paradigma histórico Th1/Th2. Em resposta a estímulos antigênicos, as células TCD4<sup>+</sup> expressam fatores de transcrição, que determinam vias de sinalização específicas, responsáveis pela produção de interleucinas para cada um destes padrões de células T. A diferenciação para um tipo particular de células T efetoras está intimamente relacionada as interleucinas disponíveis no microambiente no qual uma célula TCD4<sup>+</sup> *naive* é exposta <sup>(1)</sup>.

Th1 é um padrão importante na resposta imune a vírus, bactérias e parasitas através da produção de interleucinas (IL) como IL-2 e IFN- $\gamma$  e Th2 atua na resposta especialmente contra parasitas extracelulares em função da produção de IL-4, IL-5 e IL-6 <sup>(2)</sup>.

Os primeiros indícios da existência de uma polarização independente de Th1/Th2 apareceram em meados da década de 90, com a descoberta da IL 17A. Atualmente, seis moléculas homólogas são conhecidas, de IL-17A até IL17F, sendo as mais estudadas IL-17A e IL-17F. O linfócitos TCD4<sup>+</sup> ativados que produzem IL-17 foram denominados de Th17. Este padrão exerce papel fundamental no controle da microbiota intestinal bem como defesa contra antígenos extracelulares como bactérias e fungos. Estudos *in vivo* e *in vitro*, demonstraram que a IL-17 pode iniciar ou amplificar diversas vias inflamatórias <sup>(3)</sup>.

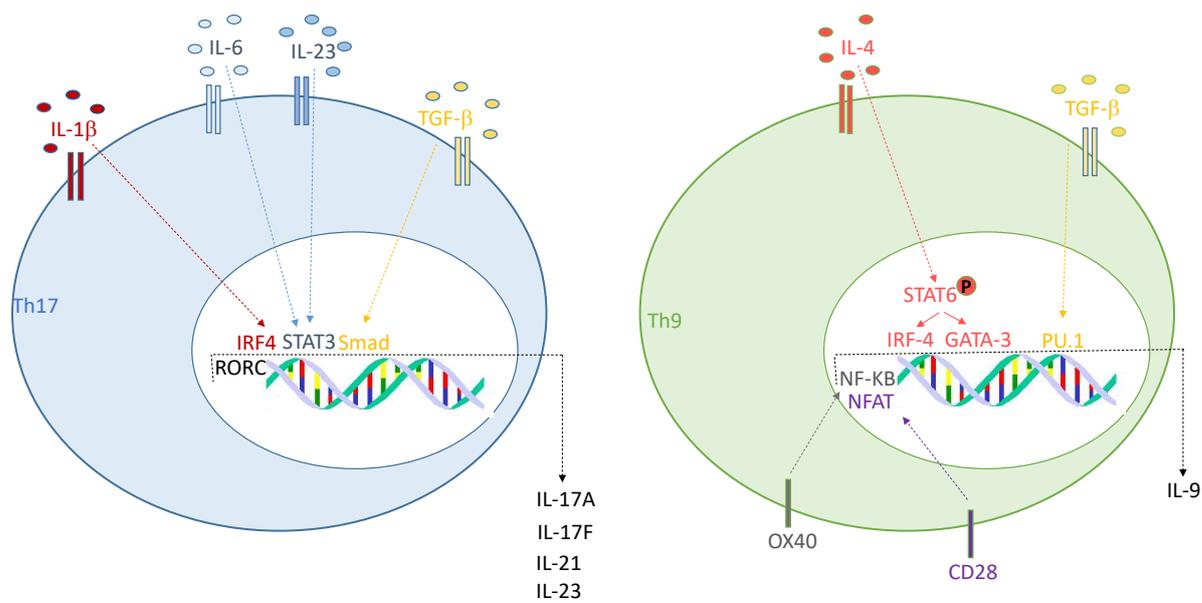
As células Th17 compartilham o seu programa de diferenciação com as células Treg. Desta forma, as Th17 têm a habilidade de promover a diferenciação das células Treg e vice-versa. Esta habilidade correlaciona-se com o perfil de citocinas que são secretados por estes dois subconjuntos. Ainda, ambas dividem os mesmos locais anatômicos e expressam o mesmo receptor de quimiocina que as direcionam simultaneamente para locais de inflamação <sup>(4)</sup>.

Em 2008 um novo subtipo de células T com capacidade para secretar especialmente grandes quantidades de IL-9, foi caracterizado como células Th9. A sua diferenciação requer a integração das vias de sinalização de IL-4 e TGF- $\beta$  e a participação coordenada de múltiplos fatores de transcrição. O seu papel tem sido principalmente encontrado na imunidade contra parasitas e em processos inflamatórios e auto-imunes<sup>(5)</sup>. O objetivo desta revisão é descrever sobre o desenvolvimento e regulação das células Th17 e Th9, bem como discutir a relevância fisiopatológica destes padrões mais recentemente caracterizados.

## DESENVOLVIMENTO, FUNÇÕES E REGULAÇÃO DE LINFÓCITOS TH9

A IL-9 foi descrita em 1989 e foi originalmente denominada de “p40”. Inicialmente, foi sugerido que a IL-9 fazia parte das citocinas que são repertório de Th2. Em 1994, foi demonstrado que

a esta citocina era produzida por linfócitos TCD4<sup>+</sup> efetores *naives* sob estímulo do TGF- $\beta$  e a IL-4 foi capaz de ampliar sua produção<sup>(5)</sup>. Os fatores de transcrição PU.1 e IRF4 são cruciais para o desenvolvimento do padrão Th9. O PU.1 é ativado pelo TGF- $\beta$  associado a seu receptor e a ativação do receptor de IL-4, induz STAT6 que é fundamental para gerar IL-9 a partir da ativação dos fatores de transcrição IRF-4 e GATA-3<sup>(6)</sup>. Também, foi demonstrado que a IL-4 suprime a indução do fator de transcrição FOXP3 por TGF- $\beta$ , inibindo desta forma a diferenciação para Treg, o que evidencia um delicado equilíbrio entre as citocinas que favorecem ou inibem o surgimento de determinados padrões ou fenótipos<sup>(7)</sup>. **(Figura 1)**



**Figura 1.** Citocinas e fatores de transcrição envolvidos na polarização de células Th17 e Th9. Elaborada pelos autores do manuscrito.

A ativação de uma célula T com seu antígeno específico através de um receptor de células T (TCR) é um pré-requisito para a indução de células T efectoras. No entanto, a expressão de moléculas co-estimulatórias também é necessária para intensificar a indução de determinado fenótipo. Xiao *et al.*, demonstraram que a co-estimulação de OX40 (CD134), um membro da família de receptores TNF, com o seu respectivo ligante OX 40L, estimula a diferenciação para Th9 e a produção de IL-9 mediante ativação do fator nuclear NF $\kappa$ B<sup>(8)</sup>. A co-estimulação por CD28 nas células T, associado a CD80/86 nas células apresentadoras de antígenos (APCs) acarreta em ativação do fator nuclear NFAT1 que também contribui para a produção de IL-9<sup>(9)</sup>.

Além das células Th9, outros tipos de células, como as células linfóides inatas (ILCs), células NKT, mastócitos e eosinófilos, também podem produzir IL-9, mas pouco se sabe sobre os mecanismos que levam a esta produção nestes tipos celulares, seja em condições fisiológicas ou patológicas<sup>(10)</sup>.

A IL-9 tem como função celular, atuar como fator de crescimento para mastócitos e potencializar a produção de citocinas por estas células<sup>(11)</sup>. Nos linfócitos B, induz a produção de IgG e IgE<sup>(12)</sup>. Foi demonstrado que esta interleucina, é capaz de induzir produção de muco por células epiteliais pulmonares e expressão do receptor de IL-5 em eosinófilos<sup>(13,14)</sup>.

## DESENVOLVIMENTO, FUNÇÕES E REGULAÇÃO DE LINFÓCITOS TH17

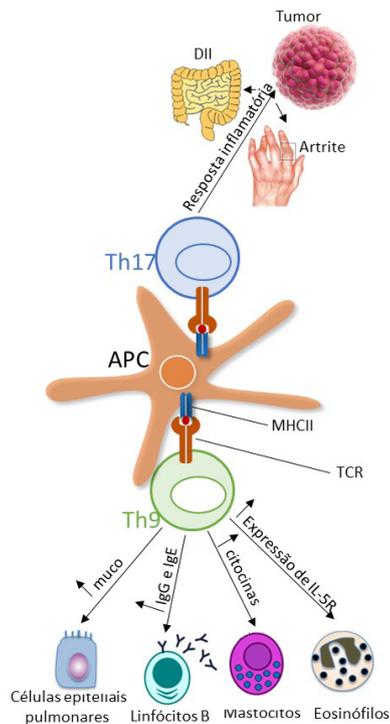
As células Th17 foram caracterizadas em 2005. Em humanos originam-se a partir de linfócitos TCD4<sup>+</sup> *naïves* sob estímulo das citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23 e TGF- $\beta$  <sup>(15)</sup>. Inicialmente, o desenvolvimento dessa linhagem foi atribuído a IL-23 através da sinalização do seu receptor IL-23R, porém, estudos realizados *in vitro* demonstraram que a exposição somente a IL-23 gerava uma quantidade muito pequena de células Th17 efetivamente funcionais. Posteriormente foi demonstrado que células TCD4<sup>+</sup> *naïve* expressam níveis muito baixos de IL-23R, mas a exposição prévia às citocinas TGF- $\beta$  e IL-6 induzem o aumento da expressão desses receptores<sup>(16)</sup>.

Durante o processo de descoberta dessa polarização observou-se que o fator de transcrição ROR $\gamma$ t (ou o homólogo RORC em humanos) é essencial para a produção das citocinas IL-17A e IL-17F, IL-21 e IL-23. Porém, fatores de transcrição adicionais como STAT3, IRF4 e Smad são alvos respectivamente das interleucinas IL-6/IL-23, IL-1 $\beta$  e TGF- $\beta$  e coordenam a produção das interleucinas identidade de Th17<sup>(17)</sup>. Com relação ao TGF- $\beta$  é uma interleucina produzida por células Treg que direciona o surgimento de Th17. Por outro lado, a secreção de TNF- $\alpha$  e IL-2 por Th17 promove a expressão de do fator de transcrição FOXP-3 nas células Tregs, evidenciando desta forma que há uma ligação entre os programas de diferenciação de ambas as células. A FOXP-3, é crucial para direcionar o papel das células Treg a prevenção da resposta imune a antígenos próprios <sup>(18)</sup>.

A IL-17 apresenta ações pleiotrópicas causando uma variedade de efeitos inflamatórios que estimulam tanto a resposta imune inata quanto a adaptativa. A importância fisiológica das células Th17 é visivelmente demonstrada em pacientes portadores da síndrome de Jó, uma condição auto-sômica dominante que cursa com uma síndrome de hiper IgE. Esses pacientes apresentam uma mutação que inativa o STAT3, dessa forma, são incapazes de gerar células Th17. Esta condição favorece o aparecimento de infecções recorrentes por estafilococos em tecidos moles bem como pneumonia, infecções bronquíolo alveolares, eczemas além de candidíase mucocutânea<sup>(16)</sup>.

## RELEVÂNCIA FISIOPATOLÓGICA DOS SUBCONJUNTOS TH9 E TH17

Atualmente, as células Th9 e Th17 são conhecidas por estarem associadas à patogênese de doenças alérgicas como a asma, nas doenças auto-imunes a exemplo da artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais e psoríase, bem como na imunidade tumoral <sup>(9,10)</sup> **(Figura 2)**



**Figura 2.** Funções primordiais de células Th17 e Th9. Elaborada pelos autores do manuscrito.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas caracterizada por tosse, sibilância e desconforto respiratório. A broncoconstrição característica da doença é causada por mediadores pró-inflamatórios a exemplo da histamina<sup>(19)</sup>. Estudos genéticos em seres humanos mostram uma associação entre a asma e a hiperresponsividade brônquica com o cromossomo humano 5q31-q33, que contém o gene para IL-9. A IL-9 também foi encontrada no lavado broncoalveolar de pacientes asmáticos<sup>(20)</sup>. Utilizando camundongos para estudos de doenças alérgicas de vias aéreas verificou-se que a neutralização da IL-9 foi importante para reduzir significativamente sintomas associados a doença como hiperresponsividade das vias aéreas, recrutamento de eosinófilos e produção de muco<sup>(21)</sup>. Estas evidências são importantes para impulsionar estudos pré-clínicos que objetivam caracterizar as células Th9 como alvo terapêutico valioso, embora os resultados de ensaios clínicos sobre a eficácia do anticorpo monoclonal anti-IL-9 (enokizumab/MEDI-528) em pacientes adultos com asma não forneceram evidências de que a neutralização da IL-9 é benéfica para o controle da doença. Ensaios clínicos também foram realizados utilizando anti-IL17RA (brodalumab), já que foi observado o aumento da expressão de IL-17A nos pulmões, escarro, lavado broncoalveolar e soro de pacientes asmáticos, porém os resultados não mostraram eficácia para o tratamento da doença<sup>(22)</sup>.

Estes resultados de ensaios clínicos em pacientes asmáticos podem estar correlacionados ao surgimento de vias pró-inflamatórias compensatórias que surgem após o bloqueio destas interleucinas, ou ainda podem refletir a heterogeneidade da doença. Neste caso, torna-se necessário a identificação detalhada de um fenótipo de asma humana. A determinação deste fenótipo de asma e seus mecanismos subjacentes permitirá aos pesquisadores conceber terapias personalizadas e fenotípicas específicas para a doença<sup>(23)</sup>.

Por mecanismos ainda não totalmente elucidados, as células Th9 e Th17 também estão envolvidas em processos patogênicos de outras doenças, como as autoimunes, tornando a neutralização das interleucinas características destes subconjuntos por um alvo promissor. O tratamento com anti-IL17A (secukinumab) resultou em rápida redução dos sintomas em pacientes portadores de psoríase, artrite reumatóide e espondilite anquilosante<sup>(24)</sup>. O mesmo foi evidenciado em estudos com modelos experimentais que utilizaram inibidores de IL9, os quais apresentaram eficácia para psoríase, artrite reumatóide e para controle das doenças inflamatórias intestinais<sup>(25)</sup>.

As células Th17 e Th9 também estão envolvidas na imunidade tumoral. No caso das Th9, mostram-se especialmente envolvidas na resposta imune ao melanoma e adenocarcinoma pulmonar<sup>(26)</sup>. Neste, a IL-9 secretada por células Th9 pode contribuir com a resposta antitumoral *in vivo* através de diversos mecanismos, como por exemplo, induzir a ativação de mastócitos, estimular a sobrevivência de células dendríticas e induzir a produção de CCL20 em células epiteliais pulmonares. Esta quimiocina tem a habilidade de atrair células dendríticas e linfócitos T citotóxicos TCD8<sup>+</sup> para o ambiente tumoral, já que as mesmas expressam o receptor CCR6 para o ligante CCL20<sup>(27)</sup>. Desta forma, os linfócitos TCD8<sup>+</sup> exercem atividade citotóxica contra as células tumorais a partir do reconhecimento do MHC de classe I de células tumorais. As próprias células Th9 contribuem para indução de morte de células tumorais através da secreção das granzimas e da IL-21. Especialmente a granzima B, contribui para o desencadeamento da morte celular programada nas células tumorais e por intermédio da IL-21, ocorre uma proliferação exacerbada de linfócitos TCD8<sup>+</sup> e estímulo da secreção de IFN- $\gamma$ , bem como a indução da secreção desta citocina também por células natural killer<sup>(28)</sup>. Assim, a resposta anti-tumoral é amplificada. Uma exacerbação da resposta imune contra o desenvolvimento tumoral também foi evidenciada em estudos com células de melanoma humano, nos quais a IL-9 induziu a redução da expressão de p21 e aumento da expressão de TRAIL. A p21 coordena o ciclo celular, estimulando a proliferação, desta forma a sua expressão reduzida implica em bloqueio da divisão celular. O receptor TRAIL, quando expresso nas células tumorais, é capaz de desencadear uma via de sinalização que acarreta em apoptose celular<sup>(29)</sup>. Em pacientes portadores de melanoma agressivo, as células Th9 foram detectadas em baixas quantidades em sangue e pele, o que sugere que estas células são importantes para o controle da progressão tumoral<sup>(30)</sup>.

A infiltração das células Th17 no câncer de ovário, próstata e carcinoma pulmonar conduz a um prognóstico ruim, por estímulo de angiogênese e imunossupressão. Porém, no carcinoma colorretal, pancreático e hepatocelular, favorecem o controle da doença através do recrutamento de células dendríticas e de linfócitos TCD8<sup>+</sup> que são ativadas no ambiente tumoral.

Estudos adicionais são necessários para esclarecer o comportamento das células Th9 e Th17 humanas na fisiopatologia de determinadas doenças e como essas informações podem ser traduzidas para atribuição de terapias na prática clínica.

Especialmente, com relação a citocina IL-17, conforme discutido anteriormente, é uma citocina pró-inflamatória potente com capacidade de induzir a produção de moléculas inflamatórias

---

que contribuem para dano recidual. Níveis aumentados de IL-17 foram encontrados em várias doenças inflamatórias imunomediadas, sugerindo o papel potencial destas citocina na autoimunidade. A inibição da mesma através do uso de anticorpos, monoclonais, a exemplo do Secukinumab, pode ser uma estratégia terapêutica nova e promissora contra a autoimunidade na prática clínica(31,32).

## REFERÊNCIAS

1. Yamane H, Paul WE. Early signaling events that underlie fate decisions of naive CD4+ T cells towards distinct T-helper cell subsets. *Immunol Rev.* 2013;252(1):12-23.
2. Hoe E, Anderson J, Nathanielsz J., et al. The contrasting roles of Th17 immunity in human health and disease. *Microbiol Immunol.* 2017;61(2):49-56.
3. Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV., et al. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol.* 2012;181(1):8-18.
4. Chen X, Oppenheim JJ. Th17 cells and Tregs: unlikely allies. *Journal of Leukocyte Biology.* 2014; 95(5):723–31.
5. Rojas-Zuleta WG, Sanchez E. IL-9: Function, Sources, and Detection. *Methods Mol Biol.* 2017;1585:21-35..
6. Goswami R, Jabeen R, Yagi R., et al. STAT6-dependent regulation of Th9 development. *J Immunol.* 2012;188(3):968–75.
7. Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H., 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(12):1347–55.
8. Xiao X, Balasubramanian S, Liu W., et al. OX40 signaling favors the induction of T(H)9 cells and airway inflammation. *Nat Immunol.* 2012;13(10):981–90.
9. Raphael I, Nalawade S, Eagar TN., et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine.* 2015;74(1):5-17.
10. Sun B, Zhang Y. Overview of orchestration of CD4+ T cell subsets in immune responses. *Adv Exp Med Biol.* 2014;841:1-13.

11. Wiener, Z., Falus A., Toth, S. IL-9 increases the expression of several cytokines in activated mast cells, while the IL-9-induced IL-9 production is inhibited in mast cells of histamine-free transgenic mice. *Cytokine*. 2004;26(3): 122–30.
12. Dugas B., Renauld, JC., Pene, J., et al. Interleukin-9 potentiates the interleukin-4-induced immunoglobulin (IgG, IgM and IgE) production by normal human B lymphocytes. *Eur. J. Immunol*. 1993;23(7):1687–92.
13. Louahed, J., Toda, M., Jen, J., et al. Interleukin-9 upregulates mucus expression in the airways [see comments]. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*. 22(6):649–56.
14. Louahed, J. Interleukin 9 promotes influx and local maturation of eosinophils. *Blood*. 2001;97(4):1035–42.
15. Korn T, Bettelli E, Oukka M., et al. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:485-517.
16. Muranski P, Restifo NP. Essentials of Th17 cell commitment and plasticity. *Blood*. 2013;121(13):2402-14.
17. Guéry L, Hugues S. Th17 Cell Plasticity and Functions in Cancer Immunity. *Bio Med Research International*. 2015;2015:1–11.
18. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T., et al. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133,775–87.
19. Staudt V, Bothur E, Klein M., et al. Interferon-regulatory factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells. *Immunity*. 2010;33(2):192-202.
20. Shimbara, A., P. Christodoulopoulos, A. Soussi-Gounni., et al. IL-9 and its receptor in allergic and nonallergic lung disease: increased expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2000;105:108–115.
21. Holgate, ST. Innate and adaptive immune responses in asthma, *Nat. Med*. 2012; 18(5): 673–83.
22. Busse, W.W., Holgate, S., Kerwin, E., et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma.

---

Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013;188:1294–1302.

23. Gong F, Pan YH, Huang X., From bench to bedside: Therapeutic potential of interleukin-9 in the treatment of asthma. *Exp Ther Med.* 2017;13(2):389-94.

24. Patel D. D., Lee D. M., Kolbinger F., et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72 (Suppl. 2), ii116–ii123.

25. Yuan A, Yang H, Qi H., et al. IL-9 antibody injection suppresses the inflammation in colitis mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;468(4):921-6.

26. Neurath MF, Finotto S. IL-9 signaling as key driver of chronic inflammation in mucosal immunity. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2016;29(8):93–99.

27. Lu Y, Hong S, Li H., et al. Th9 cells promote antitumor immune responses in vivo. *J Clin Invest* 2012;122:4160–71.

28. Végran F, Apetoh L, Ghiringhelli F. Th9 Cells: A Novel CD4 T-cell Subset in the Immune War against Cancer. *Cancer Research.* 2016;76(19):5628–33.

29. Vargas TR, Humblin E, Végran F., et al. TH9 cells in anti-tumor immunity. *Seminars in Immunopathology.* 2016;39(1):39–46.

30. Purwar, R., Schlapbach, C., Xiao, S., et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nat. Med.* 2012;18(8)1248–1253.

31. Mease PJ. Inhibition of interleukin-17, interleukin-23 and the TH17 cell pathway in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(2):127-33.

32. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis.* 2018;9(1):5-21