



## Células colaboradoras (TH1, TH2, TH17) y reguladoras (Treg, TH3, NKT) en la artritis reumatoide

Antonio Serrano Hernández

Sección de Autoinmunidad, Servicio de Inmunología, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2008  
Aceptado el 6 de noviembre de 2008  
On-line el 26 de marzo de 2009

#### Palabras clave:

Células reguladoras  
Linfocitos T *helper* 1,2,3,17  
Linfocitos T citolíticos naturales  
Linfocitos T reguladores  
Linfocitos B reguladores

### RESUMEN

La respuesta inmune frente a antígenos extraños requiere una coordinación perfecta de todas las células que participan en las diferentes fases de esa respuesta. El objetivo de la respuesta es la destrucción rápida de los microorganismos pero debe garantizar la mínima repercusión sobre la totalidad de las células y tejidos del organismo. Los linfocitos T, fundamentalmente, llevan a cabo la regulación de este proceso. Se denominan células colaboradoras a las células encargadas de coordinar la respuesta inicial frente a los patógenos, y se denomina células reguladoras a las células que velan por el respeto de la integridad de lo propio y, una vez controlada la infección, desmontan la respuesta. Se conocen 3 tipos de células colaboradoras que coordinan respuestas frente a parásitos intracelulares: el TH1 (linfocito T *helper*), el helmintos (TH2) y las bacterias de crecimiento extracelular y hongos (TH17). La hiperfunción de las TH17 está asociada a enfermedades como la artritis reumatoide debido a la hipersecreción de la citocina con mayor efecto proinflamatorio: la interleucina-17.

La condición de célula colaboradora o reguladora es actualmente objeto de revisión. Las células TH1, TH2 y TH17, además de colaboradoras, tienen funciones supresoras de las otras respuestas, ya que son mutuamente antagónicas. Igualmente se ha descrito muy recientemente que las células T reguladoras también tienen un papel importante en la coordinación de los primeros pasos de la infección vírica de modo directo y también indirectamente, induciendo, a través de la secreción del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , la diferenciación de las TH17.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Helper (TH1, TH2, TH17) and regulatory cells (Treg, TH3, NKT) in rheumatoid arthritis

### ABSTRACT

The immune response foreign antigens require a perfect coordination of cells that participate in its different phases. The objective of the response is the rapid destruction of the microorganisms with a minimum repercussion on self-cells and tissues. The regulation of this process is carried out fundamentally by T lymphocytes. There are two main types of coordinator cells: helper cells, what organize the initial immune response, and regulatory cells, what avoid immune attack against self and once the infection is controlled, disassemble the response. There are three types of helper cells which coordinate answers to intracellular parasites (TH1), helminths (TH2) and extracellular bacteria and fungi (TH17). The hyperfunction of TH17 cells is associated with diseases as rheumatoid arthritis, due to the hypersecretion of the proinflammatory cytokine IL17. The condition of helper or regulatory cell is the current object of review. TH1, TH2 and TH17 cells have helper and also regulatory functions.

In addition, regulatory T cells play an important role in the coordination of the first moments of the response to viral infection in a direct and indirect way, inducing differentiation of TH17 cells.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Regulatory-cells  
TH1,TH2,TH3,TH17  
NKT  
Treg  
Breg

El sistema inmune, a través de la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa, es el encargado de proteger frente a agresiones de cualquier tipo (generalmente microbianas) que puedan afectar las células o los tejidos. La respuesta defensiva más eficaz es la que lleva a cabo la inmunidad adaptativa, que permite la identificación y eliminación de los microorganismos y

moléculas extrañas a causa de la actividad coordinada de cientos de células con funcionalidades distintas.

El proceso de la respuesta adaptativa consta de 5 fases:

- Reconocimiento del antígeno extraño
- Identificación, activación y expansión de células con moléculas que reconocen específicamente a ese antígeno, dando lugar a clones antígenoespecíficos

Correo electrónico: [aserrano@h12o.es](mailto:aserrano@h12o.es)

- Diferenciación de las células en reposo a células con fenotipo efector
- Desarrollo de la respuesta propiamente dicha: las células o sus productos inactivan y eliminan a los patógenos
- Inactivación de las células efectoras una vez resuelta la situación

La puesta en marcha del proceso requiere una coordinación perfecta de todas las células que participan en las diferentes fases, de modo que la destrucción de los microorganismos sea rápida pero que garantice la mínima repercusión de esa respuesta sobre la totalidad de las células y tejidos del organismo.

En la década de 1970, los linfocitos T fueron las primeras células encargadas de la coordinación de la respuesta que se describieron. Ya a finales de esa década se los clasificaba en 3 subgrupos según su capacidad funcional: los linfocitos T citotóxicos (Tc), con capacidad efectora; los linfocitos T *helper* (colaboradores) (TH), encargados de coordinar la acción efectora de los diferentes tipos celulares, y los linfocitos T supresores (Ts) encargados de desmontar la respuesta inmune una vez vencida la infección.

### La sinapsis inmunitaria

El proceso de reconocimiento de antígenos, activación e inicio de la actividad efectora de los linfocitos T tiene lugar en los primeros pasos de la respuesta inmune y requiere el intercambio de información entre la célula que ha identificado y atrapado al patógeno y el linfocito T. Este proceso tiene lugar en una estructura multimolecular formada entre ambas células, que se denomina sinapsis inmunitaria.

La célula presentadora de los antígenos (CPA) aporta información al linfocito T a través de diversos tipos de señales. Las señales esenciales son 3: la primera señal es el reconocimiento del antígeno por parte del receptor de la célula T, cuando le es presentado en las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la CPA; la segunda señal, o señal de conformidad, la recibe el linfocito T a través del antígeno CD28, que interactúa con las moléculas de la célula presentadora B7-1 y B7-2 (CD80/CD86), y la tercera señal está mediada por citocinas y determina el tipo de respuesta que se efectuará y la intensidad de ésta<sup>1,2</sup>.

### Los linfocitos T colaboradores

Durante la década de 1980 se profundizó en el conocimiento de la funcionalidad de los linfocitos T y se identificaron 2 tipos de respuestas colaboradoras: la TH1 (inmunidad celular o retardada) y la TH2 (inmunidad humoral). Las TH1 son altamente efectivas en la eliminación de patógenos intracelulares y las TH2 son de gran importancia en la eliminación de microorganismos extracelulares y parásitos<sup>3</sup>.

Esta división en 2 subtipos se basó en el panel de citocinas que éstos eran capaces de secretar una vez activados, y con las que modulaban a diversos tipos celulares. Se denominó TH1 a los linfocitos secretadores de interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleucina 2 (IL-2), y se denominó TH2 a los linfocitos que liberan IL-4 e IL-13<sup>4</sup>.

La diferenciación en TH1 o TH2 a partir de los linfocitos quiescentes se determina en la sinapsis inmunitaria, en función de las citocinas que están presentes y que funcionan como terceras señales durante el proceso de activación. La IL-12 promueve la transformación en células TH1 y la IL-4 promueve la transformación en células TH2<sup>5</sup>. Hay un tercer tipo de células colaboradoras, las células TH3, que deprimen la respuesta (por esa razón no se tratan aquí, sino en el apartado de células reguladoras).

### Nuevas células colaboradoras: los linfocitos T helper 17

Esta clasificación de las células colaboradoras ha sido revisada actualmente debido a descubrimientos recientes, como la identificación de la familia de citocinas de la IL-17 y el estudio de sus funciones efectoras. La existencia de un tercer grupo de células reguladoras se dedujo tras comprobar que las células T tratadas con péptidos microbianos en presencia de *Borrelia burgdorferi* (el agente de la enfermedad de Lyme) producían IL-17; pero a esta citocina no la elaboran las TH1 ni las TH2, lo que implica la existencia de un nuevo subgrupo de linfocitos T (CD4+) que secretan IL-17 y que coordinan la respuesta inmune de un modo diferente a las TH1 o a las TH2<sup>6</sup>.

A estas células se las denomina TH17, son el tercer tipo de células colaboradoras reconocido por la comunidad científica (tabla 1) y desempeñan un papel fundamental en la respuesta contra bacterias de crecimiento extracelular y hongos. Asimismo, se ha descrito para ellas un efecto proinflamatorio que les permite hacer de puente entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa<sup>7,8</sup>.

Las citocinas implicadas en el control de la actividad TH17 son la IL-23, el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y la IL-6. El TGF- $\beta$  y la IL-6 promueven la diferenciación de los linfocitos quiescentes en TH17 y, una vez diferenciados, la citocina que induce la proliferación de estas células es la IL-23<sup>9</sup>.

Los diferentes tipos de células colaboradoras se inactivan mutuamente, de modo que los TH1 (a través del IFN- $\gamma$ ) inhiben selectivamente la actividad de los TH2 y los TH17. A su vez, los TH2 inhiben la proliferación de los TH1 y los TH17 mediante la IL-10 y la IL-4, y los TH17 inhiben a TH1 y a TH2<sup>7,10,11</sup>.

La IL-17 es la primera de una familia de citocinas (familia de la IL-17). Actualmente se conocen 6 moléculas diferentes que se nombran desde IL-17A a IL-17F. La IL-17A es la más importante y por eso es a la que se denomina genéricamente como IL-17. El receptor para la IL-17A está presente en una amplia variedad de células y tejidos, tanto del sistema inmune (linfocitos B y T, monocitos, células de estirpe mielóide, estroma de médula ósea, etc.) como extrínsecas (epiteliales, fibroblastos, endotelio, etc.). Hay varios receptores similares al de la IL-17 aunque su función todavía no está bien definida. La deficiencia congénita del receptor

**Tabla 1**  
Células T colaboradoras

Tipo celular	Agente estimulador	Factor de diferenciación	Citocinas secretadas
TH1	Bacterias intracelulares y virus	IL-12	IL-2 IFN gamma
TH2	Helminths	IL-4	IL-4, IL-5, IL-13
TH17	Bacterias extracelulares y hongos	TGF- $\beta$ , IL-6	IL-17, IL-6

IFN: interferón; IL: interleucina; TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$ ; TH: linfocito T *helper*.

de IL-17 en ratones conlleva que estos animales presenten una extrema sensibilidad a infecciones por gramnegativos y hongos<sup>12</sup>.

La IL-17A, al igual que la IL-17H, actúa sobre un amplio panel de células, y las estimula a secretar potentes mediadores de la inflamación como IL-1, TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha* 'factor de necrosis tumoral alfa'), IL-6, IL-8, prostaglandina E2, quimiocinas y metaloproteasas. Además de actuar sobre las células del tejido, la IL-17 es esencial en el reclutamiento, activación y migración de otras células del sistema inmune<sup>13</sup>.

#### Células colaboradoras y enfermedad

Se ha descrito que diversos procesos patológicos de base inmune se deben a disregulación de las células colaboradoras. Así, el exceso de las señales que generan los TH1 se asocia a procesos inflamatorios, mientras que el exceso de las señales que generan los TH2 desencadena enfermedad atópica, fundamentalmente alergias y asma<sup>14</sup>.

Aunque las células TH17 se han descubierto muy recientemente, su hiperfunción ya se ha asociado a procesos inflamatorios crónicos y autoinmunes promovidos, fundamentalmente, por el efecto proinflamatorio de la IL-17<sup>15</sup>. Se ha implicado a la IL-17 de modo directo en el desarrollo de diversas enfermedades autoinmunes, entre ellas destaca la artritis reumatoide (AR), enfermedad en la que se ha encontrado que la expresión de IL-17 está elevada en las zonas afectadas<sup>16</sup>.

En la AR, además de potenciar la actividad de IL-1 y TNF- $\alpha$ , la IL-17 tiene una acción directa en la evolución del cuadro clínico, puesto que estimula la diferenciación de los osteoclastos y promueve la destrucción de cartílago y hueso<sup>17,18</sup>.

Consecuentemente con estas observaciones, en modelos de AR en rata se ha descrito que la neutralización de la actividad de la IL-17, mediante el tratamiento con antagonistas de su receptor, atenúa la evolución de la enfermedad<sup>19</sup>.

Hasta hace unos años se consideraba que los principales causantes del daño tisular en las enfermedades autoinmunes eran las células TH1, pero actualmente se considera que las TH17 son las principales inductoras de enfermedad autoinmune: migran más rápidamente que las TH1 a las zonas de la lesión y, una vez allí, organizan la respuesta inflamatoria y son capaces de reclutar a otras células complementarias, entre ellas, las propias TH1, que necesariamente deben colaborar con las TH17 para que se produzca la inflamación y destrucción tisular<sup>15</sup>.

#### Otras células productoras de interleucina 17 competidoras con los linfocitos T helper 17

Además de los TH17, se ha descrito que otros linfocitos T, como los gamma delta, son importantes secretores de IL-17<sup>20</sup>. Esto puede explicar el hecho paradójico de que en las articulaciones de los sujetos con AR donde las concentraciones de IL-17 son elevadas, las células predominantes son las TH1, que deberían inhibir la acción de la TH17<sup>21</sup>.

#### Células reguladoras

En experimentos realizados en la década de 1980 con diversos tipos de hibridomas, se identificó a un subtipo de células T que tenía la capacidad de suprimir las respuestas inmunes frente a antígenos específicos. Se observó esta capacidad supresora in vitro o in vivo y se la podía trasladar a cualquier individuo simplemente transfiriendo estas células, que se denominaron supresoras<sup>22</sup>.

No obstante, a finales de la década de 1980 y ante la falta de marcadores moleculares que permitieran identificarlas y estudiar su funcionamiento, las células supresoras fueron cayendo en el

ostracismo y se llegó a descartar su existencia, pese a que nunca se pudo refutar el hecho en sí de la supresión. Las pocas referencias que algún inmunólogo hacía de estas células se etiquetaban de «paraciencia» e incluso se ridiculizaban<sup>23</sup>.

Ante el hecho evidente e irrefutable de la existencia de la tolerancia transferible, algunos científicos continuaron estudiándola, pero ya nadie se atrevía a usar la palabra «supresión», hasta el punto de llegar a referirse a ella sólo con la letra inicial para no nombrarla («*Saying the 'S' word in public*»)<sup>24</sup>. Estos estudios tuvieron su recompensa casi en la clandestinidad, en trabajos como el del grupo de Sakaguchi, que a mediados de la década de 1990 demostraron de modo definitivo la existencia de un subgrupo de células T especializadas en mantener la tolerancia a lo propio. En un modelo murino de autoinmunidad inducida tras timectomía, observaron que los ratones enfermos carecían de una población de linfocitos T CD4+CD25+ y se podía evitar la enfermedad si se les transfería este subgrupo de linfocitos T procedentes del bazo de otros animales que no eran autoinmunes (no presentaban timectomía)<sup>25,26</sup>.

Pese a que actualmente ya nadie duda de su papel esencial en el mantenimiento de la tolerancia a lo propio y en la inducción de tolerancia a los trasplantes, todavía se tiene el mismo problema que en la década de 1980: encontrar marcadores que identifiquen de modo inequívoco a las diversas poblaciones celulares con capacidad reguladora<sup>27</sup>.

Se ha descrito una amplia variedad de poblaciones de células reguladoras que controlan la respuesta inmune en diferentes puntos y a través de diversos mecanismos, su diversidad se ha llegado a comparar, incluso, con la variedad de sabores y olores<sup>28</sup>. Entre las células que poseen funciones reguladoras se encuentran el T CD4+, el T CD8+, el T gamma delta, los linfocitos citolíticos naturales (NK), los linfocitos T citolíticos naturales (NKT), el CD3+CD4-CD8- y los linfocitos B. Entre este «maremagno» de regulación, las células que más destacan (por ser las más estudiadas) son los linfocitos T CD4+ que expresan constitutivamente altas concentraciones de CD25+ y se las denomina genéricamente como células T reguladoras (Treg) (CD4+CD25high). Es conveniente recordar que la mayoría de los linfocitos T CD4+ quiescentes son constitutivamente CD25 negativos y sólo expresan este marcador (en concentración muy baja y de forma transitoria) en cuanto se activan tras el reconocimiento del antígeno (CD4+CD25low)<sup>29</sup>.

Es evidente que sólo con estos marcadores no es posible definir una población celular, por eso se han buscado otras moléculas adicionales que permitan identificar mejor a las células Treg. Se han descrito diversos marcadores presentes en las células Treg, como CD45RB, CD152, GITR, CD134 y CD62L, pero también se expresan en otros tipos celulares, por lo que son de poca utilidad. No obstante, el factor de transcripción FOXP3 sí parece ser muy característico de las células Treg<sup>30,31</sup>. Los sujetos que presentan mutaciones en el gen FOXP3 tienen el síndrome inmunodisregulación, poliendocrinopatía y enteropatía ligada al X (IPEX), una enfermedad que se caracteriza por presentar afectación intestinal y endocrina de origen autoinmune. Asimismo, los ratones con esta alteración genética (ratones *scurfy*) presentan un síndrome autoinmune letal. Tanto los enfermos como los ratones *scurfy* presentan concentraciones muy bajas de Treg en la sangre y las escasas células que poseen tienen una funcionalidad muy deficiente<sup>32</sup>. La función específica de FOXP3 no se conoce, aunque más bien parece ser indirecta a través de amplificar y estabilizar la transcripción de diversos genes específicos de regulación.

Aunque en ratones el modelo está muy claro, muy recientemente se ha puesto en duda que FOXP3 en humanos sea definitorio de las Treg, ya que también se encuentra presente en células de memoria. Como las células con mayor capacidad supresora que son FOXP3 positivas presentan en su membrana

concentraciones muy bajas del receptor de IL-7 (CD127), se considera que el fenotipo CD4+ CD25+ CD127– es el mejor marcador de células Treg en humanos<sup>33</sup>.

#### Las células CD4+ reguladoras naturales e inducibles

La mayoría de las células Treg que se encuentran en sangre se originan en el timo y se las conoce como células Treg naturales. También, aunque hay otras células T CD4+ reguladoras inducibles que se originan en tejidos periféricos, las que mejor se conocen son las células T reguladoras inducibles (Tr1) y las TH3.

- Las Tr1 se diferencian a partir de CD4+CD25– tras la presentación del antígeno por células dendríticas inmaduras en presencia de citocinas como la IL-10<sup>34</sup>. Se localizan en tejidos inflamados y realizan su función supresora de una forma no dependiente del antígeno, a través de citocinas supresoras como IL-10 y TGF- $\beta$  35, mientras que las Treg se sitúan en los órganos linfoides periféricos y parecen actuar de forma antígenoespecífica a través de señales dependientes del contacto celular y de la secreción de IL<sup>35–37</sup>.
- Las células TH3 son células productoras de TGF- $\beta$  con un funcionamiento muy similar al de las Tr1<sup>38</sup>. Se las ha descrito en las placas de Peyer y los ganglios mesentéricos y se las considera como las causantes de los mecanismos de tolerancia oral<sup>39</sup>.

#### Otras células reguladoras

Como se ha visto con anterioridad, aunque las células más conocidas sean los linfocitos T CD4+ reguladores, hay varios tipos celulares con capacidad reguladora (los más conocidos se recogen en la [tabla 2](#)). Su existencia se ha deducido por datos funcionales, pero al igual que en el caso de las Tr1 o TH3 no se conocen marcadores específicos que permitan distinguirlas de otras poblaciones celulares con capacidad colaboradora o citotóxica. Las principales células reguladoras se recogen en la [tabla 2](#). Se citará por su importancia a:

- Los linfocitos T CD8+ supresores (CD8 reguladores, en palabras más «políticamente correctas»), que han vuelto a merecer atención por parte de la comunidad científica en los últimos años debido a un mejor conocimiento de su papel en procesos fisiológicos, como el mantenimiento de la tolerancia órganos inmunoprivilegiados, la tolerancia oral, y en situaciones especiales como procesos autoinmunes, trasplante de órganos y control de la enfermedad del injerto contra el huésped<sup>40,41</sup>. Las células T CD8+ tolerogénicas que mejor se conocen tienen el fenotipo CD8+CD28– y realizan su función a través del reconocimiento de antígenos en el CPH de las células

**Tabla 2**  
Células T reguladoras

Tipo celular	Fenotipo	Efecto regulador que depende de
Treg	T CD4+ CD25+ FOXP3+, CD127–	Contacto directo, IL-35
Tr1	T CD4+ CD25–	IL-10 y TGF- $\beta$
TH3	T CD4+ CD25–	TGF- $\beta$
Ts	T CD8+ CD28–	IL-10, TGF- $\beta$ , IDO
NKT	CD3+ CD161+	IL-4, IL-10, TGF- $\beta$
Br	No definido	Contacto directo, IL-10, TGF- $\beta$

Br: linfocitos B reguladores; IDO: indolamina-2,3-dioxigenasa; IL: interleucina; NKT: linfocitos T citolíticos naturales; TGF- $\beta$ : factor del crecimiento transformante  $\beta$ ; TH: linfocito T *helper*; Treg: linfocitos T reguladores; Tr1: linfocitos T reguladores inducibles; Ts: linfocitos T supresores.

dendríticas a las que convierten en tolerógenas mediante el bloqueo de la expresión de moléculas coestimuladoras en esas células dendríticas. Las CPA toleradas no son capaces de activar células T CD4+ *helper*<sup>42</sup>.

- Las células NKT que se definen por ser linfocitos T que expresan, además del CD3 con receptor de linfocito T- $\alpha\beta$ , receptores propios de células NK como CD161. Reconocen glucolípidos presentados en el contexto de CD1d. Su función tolerogénica no se conoce lo suficiente, si bien parece estar mediada por interacciones con otras células reguladoras y la secreción de citocinas moduladoras de la respuesta, como IL-4, IL-10 y TGF- $\beta$ <sup>43</sup>.
- Los linfocitos B reguladores. La función reguladora de la respuesta inmune por parte de los linfocitos B se describió hace más de 40 años, y se atribuyó entonces a una supuesta capacidad de producir anticuerpos inhibitorios<sup>44</sup>. Los linfocitos Br (B reguladores) han sido identificados en relación con la pérdida de la tolerancia en modelos experimentales de autoinmunidad, infecciones y cáncer, y son fácilmente identificables debido a que son CD1d<sup>hi</sup> y CD5<sup>+</sup><sup>45</sup>. Su actividad reguladora parece estar mediada por un doble mecanismo: la producción de citocinas inmunomoduladoras como IL-10 y TGF- $\beta$ , y la capacidad de interactuar directamente con linfocitos T reactivos, a los que son capaces de inhibir<sup>46</sup>.

#### ¿Células reguladoras o coordinadoras?

El paradigma de las células reguladoras como guardianes de la tolerancia a lo propio como consecuencia de su actividad en la supresión de la respuestas inmunes implica que su hiperfunción debe acarrear una menor respuesta a la infección. Este paradigma ha sido recientemente torpedeado por un magnífico trabajo del grupo de Rudensky, que ha demostrado el papel fundamental de las células reguladoras como colaboradoras necesarias en los primeros momentos de la respuesta inmune. Estos autores, mediante el estudio de un modelo murino de infección letal por virus del herpes en mucosas, observaron que la carga vírica era mayor, y la progresión de la infección era mucho más rápida en los ratones que carecían de Treg<sup>47</sup>.

Este trabajo demuestra que las Treg son esenciales en las respuestas tempranas a la infección vírica local y facilitan la entrada de células inmunes (NK, TH17) en el tejido infectado. Esta actividad es indudablemente de tipo colaborador, hecho que debe hacer reflexionar acerca de su papel y considerarlas, al igual que a las colaboradoras, como coordinadoras de la respuesta inmune (el título del trabajo ya lo sugiere).

Una célula coordinadora tendría, a la vez, funciones colaboradoras y supresoras de la respuesta, promoviendo unas acciones e inhibiendo otras. Este fenómeno se demuestra claramente con las TH1, TH2 y TH17. Además de colaboradoras, tienen funciones supresoras de las otras respuestas, ya que son mutuamente antagónicas.

A este grupo de células que actúan tanto de forma colaboradora como reguladora se les unirían también las Treg, ya que además de su conocida función supresora también coordinarían los primeros pasos de la infección vírica de modo directo como también indirectamente induciendo, mediante la secreción de TGF- $\beta$ , la diferenciación de las TH17.

#### Bibliografía

1. Davis DM, Dustin ML. What is the importance of the immunological synapse? Trends Immunol. 2004;25:323–7.
2. Maldonado RA, Irvine DJ, Schreiber R, Glimcher LH. A role for the immunological synapse in lineage commitment of CD4 lymphocytes. Nature. 2004;431:527–32.

3. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*. 1996;383:787–93.
4. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: Different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989;7:145–73.
5. Lanzavecchia A, Sallusto F. Antigen decoding by T lymphocytes: From synapses to fate determination. *Nat Immunol*. 2001;2:487–92.
6. Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, Kamradt T. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells. *J Immunol*. 2000;165:6107–15.
7. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: The third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*. 2007;19:652–7.
8. Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 as an effector molecule of innate and acquired immunity against infections. *Microbiol Immunol*. 2007;51:1139–47.
9. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T (H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol*. 2007;8:1390–7.
10. Gajewski TF, Schell SR, Nau G, Fitch FW. Regulation of T-cell activation: Differences among T-cell subsets. *Immunol Rev*. 1989;111:79–110.
11. Ivanov II, Zhou L, Littman DR. Transcriptional regulation of Th17 cell differentiation. *Semin Immunol*. 2007;19:409–17.
12. Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-*Candida albicans* host defense in mice. *J Infect Dis*. 2004;190:624–31.
13. Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*. 2004;21:467–76.
14. Zhu J, Paul WE. CD4T cells: Fates, functions, and faults. *Blood*. 2008;112:1557–69.
15. Korn T, Oukka M, Kuchroo V, Bettelli E. Th17 cells: Effector T cells with inflammatory properties. *Semin Immunol*. 2007;19:362–71.
16. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol*. 1999;162:1246–51.
17. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*. 2006;203:2673–82.
18. Lubberts E, Koenders MI, Van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: Lessons from animal models. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:29–37.
19. Bush KA, Farmer KM, Walker JS, Kirkham BW. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum*. 2002;46:802–5.
20. Roark CL, Simonian PL, Fontenot AP, Born WK, O'Brien RL.  $\gamma$ delta T cells: An important source of IL-17. *Curr Opin Immunol*. 2008;20:353–7.
21. Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, et al. Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1299–304.
22. Kilshaw PJ, Brent L, Pinto M. Suppressor T cells in mice made unresponsive to skin allografts. *Nature*. 1975;255:489–91.
23. Dorf ME, Kuchroo VK, Collins M. Suppressor T cells: Some answers but more questions. *Immunol Today*. 1992;13:241–3.
24. Green DR, Webb DR. Saying the 'S' word in public. *Immunol Today*. 1993;14:523–5.
25. Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1995;155:1151–64.
26. Sakaguchi S, Toda M, Asano M, Itoh M, Morse SS, Sakaguchi N. T cell-mediated maintenance of natural self-tolerance: Its breakdown as a possible cause of various autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 1996;9:211–20.
27. San Segundo DS, Benito MJ, Fernandez-Fresnedo G, Marín MJ, Arias M, Lopez-Hoyos M. Células T reguladoras y tolerancia en trasplante: efecto de la inmunosupresión farmacológica. *Inmunología*. 2007;26:157–68.
28. Shevach EM. From vanilla to 28 flavors: Multiple varieties of T regulatory cells. *Immunity*. 2006;25:195–201.
29. Huehn J, Siegmund K, Lehmann JC, et al. Developmental stage, phenotype, and migration distinguish naive- and effector/memory-like CD4+ regulatory T cells. *J Exp Med*. 2004;199:303–13.
30. Khattry R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol*. 2003;4:337–42.
31. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol*. 2005;6:345–52.
32. Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*. 2001;27:18–20.
33. Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med*. 2006;203:1701–11.
34. Roncarolo MG, Battaglia M. Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:585–98.
35. Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, Bacchetta R, Fleischhauer K, Levings MK. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol Rev*. 2006;212:28–50.
36. Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature*. 2007;450:566–9.
37. Vignali DA, Collison LW, Workman CJ. How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:523–32.
38. Verbsky JW. Therapeutic use of T regulatory cells. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:252–8.
39. MacDonald TT. T cell immunity to oral allergens. *Curr Opin Immunol*. 1998;10:620–7.
40. Pomie C, Menager-Marcq I, Van Meerwijk JP, Murine CD8(+) regulatory T lymphocytes: The new era. *Hum Immunol*. 2008;69:708–14.
41. Smith TR, Kumar V. Revival of CD8+ Treg-mediated suppression. *Trends Immunol*. 2008;29:337–42.
42. Chang CC, Ciubotariu R, Manavalan JS, et al. Tolerization of dendritic cells by T(S) cells: The crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4. *Nat Immunol*. 2002;3:237–43.
43. Matsuda JL, Mallevey T, Scott-Browne J, Gapin L. CD1d-restricted iNKT cells, the 'Swiss-Army knife' of the immune system. *Curr Opin Immunol*. 2008;20:358–68.
44. Morris A, Moller G. Regulation of cellular antibody synthesis effect of adoptively transferred antibody-producing spleen cells on cellular antibody synthesis. *J Immunol*. 1968;101:439–45.
45. Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, Poe JC, Fujimoto M, Tedder TF. A regulatory B cell subset with a unique CD1dhiCD5+ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses. *Immunity*. 2008;28:639–50.
46. Mauri C, Ehrenstein MR. The 'short' history of regulatory B cells. *Trends Immunol*. 2008;29:34–40.
47. Lund JM, Hsing L, Pham TT, Rudensky AY. Coordination of early protective immunity to viral infection by regulatory T cells. *Science*. 2008;320:1220–4.