

Rola limfocytów T-regulatorowych i Th17 w patogenezie toczenia rumieniowatego układu

Marcelina ŻABIŃSKA
Magdalena KRAJEWSKA
Katarzyna KOŚCIELSKA-KASPRZAK

Limfocyty T regulatorowe (Treg) charakteryzujące się ekspresją czynnika Foxp3, są wyspecjalizowaną populacją komórek wykazującą wyraźną aktywność supresyjną w warunkach zapalenia i przeciwdziałającą odpowiedzi układu immunologicznego skierowanej przeciwko własnym antygenom. Uważa się, że odgrywają kluczową rolę w utrzymywaniu tolerancji obwodowej. Subpopulacja prozapalnych limfocytów Th17 odpowiedzialna jest za indukcję zapalenia tkanek w szeregu chorób autoimmunologicznych.

Ochronna rola komórek regulatorowych oraz fakt występowania zaburzeń ilościowych w subpopulacji Th17 w chorobach autoimmunologicznych są udokumentowane w literaturze, ale ich rola w patogenezie i przebiegu toczenia rumieniowatego układu nie została w pełni poznana.

Równowaga między prozapalnymi komórkami T (Th17 i Tc17) i limfocytami T regulatorowymi niezbędna do zachowania tolerancji immunologicznej i w konsekwencji zapobiegania rozwojowi chorób autoimmunologicznych jest obecnie przedmiotem intensywnych badań.

(NEFROL. DIAL. POL. 2017, 21, 14-18)

The role of T-regulatory lymphocytes and Th17 cells in lupus erythematosus pathogenesis

Treg cells, a subset of CD4+ cells, which express the transcription factor Foxp3, are a specialized T cell subpopulation capable of controlling and limiting the harmful immune response. Treg cells also prevent the immune response against self antigens and have a strong suppressive activity under inflammatory conditions. Regulatory T cell subpopulation is believed to play a key role in maintaining peripheral tolerance. The Th17 subpopulation of inflammatory cells is associated with the induction of inflammation in a number of autoimmune diseases.

The protective role of regulatory cells and the disturbances in Th17 size in autoimmune diseases are known, but their role in systemic lupus erythematosus pathogenesis is not fully understood.

The balance between proinflammatory (Th 17 and Tc17) and regulatory T cells (Treg), necessary to maintain immune tolerance and preventing autoimmune diseases is being investigated nowadays.

(NEPROL. DIAL. POL. 2017, 21, 14-18)

Wprowadzenie

Toczeń rumieniowaty układowy (TRU) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą tkanki łącznej o wielonarządowej manifestacji.

Ponad 90% chorych stanowią kobiety w wieku rozrodczym. Częstość występowania określa się na 40 przypadków na 100 000 osób wśród mieszkańców północnej Europy i ponad 200 przypadków zachorowań na 100 000 Afroamerykanów [1].

Przyczyny choroby nie są do końca poznane, mimo intensywnie prowadzonych badań. Przewaga kobiet w wieku rozrodczym wskazuje, że ważnym czynnikiem odgrywającym rolę w patogenezie choroby są żeńskie hormony płciowe.

W patogenezie toczenia rumieniowatego układu ważną rolę odgrywają również czynniki genetyczne, środowiskowe (promieniowanie UV), infekcyjne (retrowirusy, herpeswirusy) oraz niektóre leki (prokainamid, izoniazyd, sulfonamidy i penicyliny) [1].

Podłoże rozwoju choroby stanowi utrata regulacji wrodzonych i nabytych reakcji odpowiedzi immunologicznej. Zasadnicze

znaczenie ma obecność autoprzeciwciał wywołujących wielonarządowe uszkodzenia. Utrata tolerancji, zaburzenia procesu apoptozy i dysregulacja procesów immunologicznych prowadzi do aktywacji i ekspansji autoreaktywnych limfocytów z konsekwencjami w postaci prezentacji własnych antygenów przez komórki prezentujące antygen (APC). Obserwowany w TRU szereg zaburzeń aktywacji limfocytów T i B, zmiany środowiska cytokinowego oraz zaburzenia usuwania i odkładania kompleksów immunologicznych skutkują uszkodzeniem tkanek [2,3].

Liczne doniesienia wskazują na istotny udział limfocytów T w patogenezie toczenia rumieniowatego układu. Komórki te regulują odpowiedź limfocytów B, a także zasiedlają docelowe tkanki, angażując się w procesy uszkodzenia komórkowego [4]. Genetycznie uwarunkowane zaburzenia regulacji tolerancji i szlaków przekazywania sygnałów przyczyniają się do aktywacji limfocytów T [4]. Zaburzenia homeostazy limfocytów T oraz współdziałanie autoreaktywnych limfocytów B i T, skutkują produkcją patogennych autoprzeciwciał charaktery-

Katedra i Klinika Nefrologii i Medycyny Transplantacyjnej Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Kierownik:

Prof. dr hab. med. *Marian Klinger*

Słowa kluczowe:

- TRU, limfocyty T-regulatorowe
- limfocyty Th17
- tolerancja immunologiczna

Key words:

- lupus nephritis
- T-regulatory cells
- Th17 cells
- systemic lupus erythematosus

Adres do korespondencji:

Marcelina Żabińska
e-mail: marcelina.zabinska@gmail.com

zujących się wysokim powinowactwem do antygeny [5].

Subpopulacje limfocytów T efektorowych i regulatorowych

Dziewicze komórki T CD4⁺ po związaniu specyficznego antygeny ulegają aktywacji i różnicowaniu między innymi w kierunku limfocytów T pomocniczych Th1 i Th2 oraz limfocytów Th17, które różnią się panelem wytwarzanych cytokin. Komórki Th1 produkują głównie interferon- γ (IFN- γ), interleukinę 2 (IL-2) oraz czynnik martwicy guza α (TNF- α) i pobudzają odporność komórkową. Komórki Th2, wydzielające m. in. IL-4, IL-5 i IL-10, są związane z humoralną odpowiedzią immunologiczną oraz produkcją przeciwciał. Natomiast komórki Th17 wydzielają głównie IL-17 i pośredniczą w procesie zapalenia. Subpopulacja limfocytów T regulatorowych (komórki Treg) kontroluje odpowiedź immunologiczną i zapobiega jednocześnie rozwojowi zapalenia i mechanizmom autoimmunologicznym [6].

Pogląd o istnieniu równowagi pomiędzy populacjami limfocytów Th1 i Th2 po raz pierwszy zaproponowali 25 lat temu Mosmann i Coffman wyjaśniając w ten sposób mechanizm wykorzystujący różne typy odpowiedzi komórek T do zwalczania infekcji [7].

Długo istniejące przekonanie o tym, że limfocyty Th1 i Th2 są jedynymi aktywowanymi limfocytami T zdolnymi do odpowiedzi immunologicznej, zostało obalone, gdy wykazano patogenetyczną rolę komórek Th17 i zaangażowanie komórek regulatorowych (Treg) w chorobach autoimmunologicznych [8].

Komórki T regulatorowe odgrywają istotną rolę w hamowaniu zarówno wrodzonej, jak i nabytej odpowiedzi immunologicznej i modulują aktywność komórek autoreaktywnych. Natomiast limfocyty Th17 produkują cytokiny zaangażowane w patogenezę różnych chorób autoimmunologicznych oraz w mechanizmy obronne gospodarza wobec zakażeń bakteryjnych.

Prawidłowa aktywacja i różnicowanie się naiwnych komórek T CD4⁺ w komórki efektorowe wymaga kombinacji sygnałów przekazywanych za pośrednictwem receptora limfocytów T (TCR), cząsteczek kostymulujących i cytokin (Rysunek 1). Cytokiny zaangażowane w różnicowanie się limfocytów ściśle współpracują z czynnikami transkrypcyjnymi takimi jak czynnik transkrypcyjny T-bet (istotny dla różnicowania Th1), czynnik transkrypcyjny GATA3 (Th2), czynnik transkrypcyjny Foxp3 (Treg) oraz receptor jądrowy ROR γ t (Th17). Cząsteczki te są kluczowymi regulatorami rozwoju każdej z subpopulacji limfocytów [9].

Znaczenie komórek regulatorowych oraz związki pomiędzy zaburzeniami tej subpopulacji a rozwojem autoimmunizacji są nadal przedmiotem intensywnych badań [10]. Mimo znacznego postępu w zakresie wiedzy o wzajemnych relacjach między prozapalnymi limfocytami Th17 i przeciwzapalnymi komórkami regulatorowymi w przebiegu różnego rodzaju stanów zapalnych i chorób autoimmunologicznych, wiele niewiadomych pozostaje do wyjaśnienia.

Subpopulacje limfocytów Th1 i Th2

Limfocyty Th1 produkujące duże ilości IFN- γ są zaangażowane głównie w usuwanie wewnątrzkomórkowych patogenów poprzez aktywację makrofagów i indukcję wytwarzania immunoglobulin wiążących dopełniacz. Th1 biorą również udział w reakcjach nadwrażliwości komórkowej, oraz nadwrażliwości typu opóźnionego. Limfocyty Th2 uczestniczą w eliminacji pozakomórkowych patogenów i pasożytów, poprzez indukcję tzw. przełączania klas syntetyzowanych przeciwciał na odpowiednio IgG1 i IgE. Komórki o fenotypie Th2 są także związane z odpowiedzią alergiczną [11].

Rozwój spolaryzowanej reakcji Th1 lub Th2 zależy od czynników środowiskowych, w tym dawki i natury antygeny. Nierównowaga w zakresie produkcji cytokin przez subpopulacje limfocytów Th1 i Th2 związana jest z indukcją i rozwojem różnych chorób autoimmunizacyjnych [12]. Podkreśla się rolę zaburzonej homeostazy limfocytów pomocniczych typu Th1 i Th2 w patogenezie TRU [13,14].

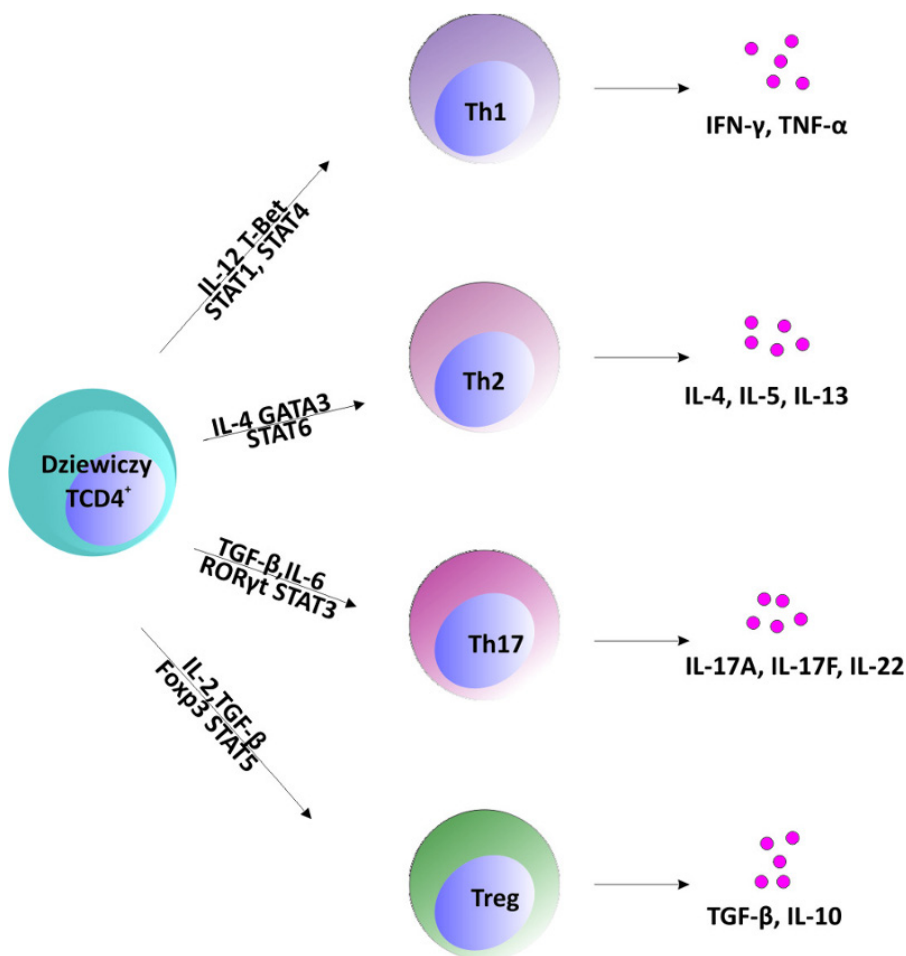
Limfocyty regulatorowe TCD4⁺ i ich znaczenie w TRU

Limfocyty T regulatorowe są wyspecjalizowaną populacją komórek, zdolną do kontroli i ograniczania destrukcyjnej odpowiedzi immunologicznej. Zapobiegają również odpowiedzi układu immunologicznego skierowanej przeciwko własnemu antygenom i wykazują wyraźną aktywność supresyjną

w warunkach zapalenia [15]. Uważa się, że odgrywają kluczową rolę w utrzymywaniu tolerancji obwodowej, co odbywa się w mechanizmie kontroli krążących autoreaktywnych limfocytów T, które nie uległy delecji w grasicy [16]. Komórki Treg mogą być również stosowane terapeutycznie w warunkach transplantacji narządów w celu powstrzymania reakcji komórek T na alloantygeny [17].

W połowie lat 90 wykazano, że subpopulacja komórek wykazujących ekspresję łańcuchów α receptora dla IL-2 (marker powierzchniowy CD25) była w stanie zapobiegać wystąpieniu systemowych chorób autoimmunologicznych u myszy pozbawionych grasicy [18].

Zwiększenie ekspresji cząsteczki CD25 występuje jednak również na aktywowanych komórkach T, a granica między populacjami o niskiej ekspresji (CD25^{low}) oraz wysokiej ekspresji (CD25^{high}) nie jest ściśle zdefiniowana. Poszukiwano specyficznego markera identyfikującego populację limfocytów T o właściwościach supresorowych [19,20] i okazało się, że oczekiwania te spełnił jądrowy czynnik transkrypcyjny Foxp3, który jest najważniejszym markerem identyfikującym subpopulację komórek regulatorowych, uważanym za niezbędny dla rozwoju i funkcjonowania tej subpopulacji [22,21,23]. Czynnik transkrypcyjny Foxp3 jest nie tylko odpowiedzialny za różnicowanie w kierunku fenotypu regulatorowego, ale także zapobiega różnicowaniu się naiwnych limfocytów



Rycina 1
Różnicowanie dziewiczych limfocytów T.
Differentiation of naive T cells into effector cells.

T w kierunku prozapalnych komórek efektorowych Th17 [24]. Deplecja komórek wykazujących ekspresję czynnika Foxp3 u myszy wywołuje masową limfoproliferację i postępującą śmiertelną wielonarządową autoimmunizację [25]. Mutacje czynnika Foxp3 powodują poważne autoimmunologiczne zespoły u ludzi [26].

Do chwili obecnej zidentyfikowano kilka subpopulacji komórek Treg CD4⁺, różniących się od siebie zarówno właściwościami fenotypowymi, jak również pochodzeniem, z których główne to naturalne i indukowane Treg. Naturalne limfocyty regulatorowe (nTreg) są wytwarzane w grasicy w bardzo wczesnych fazach życia po odpowiedniej stymulacji receptora TCR w obecności swoistego mikrośrodowiska cytokinowego. Indukowane komórki regulatorowe (iTreg) powstają z naiwnych limfocytów T we wtórnych narządach limfatycznych w ciągu całego życia [27].

Obie podgrupy mają podobne właściwości fenotypowe i porównywalną funkcję supresorową skierowaną przeciwko odpowiedzi immunologicznej, w której udział biorą limfocyty T. Populacje te różnicowane są na poziomie mRNA, białek, modyfikacji epigenetycznych i stabilności [17].

Zaburzenia immunologiczne w TRU mogą być związane z nieprawidłową homeostazą lub wadliwą funkcją komórek regulatorowych. Dowiedziono tego w badaniu wykorzystującym podatne na toceń, modyfikowane genetycznie myszy z deplecją komórek regulatorowych o fenotypie CD4⁺CD25⁺ spowodowaną tymektomią. Zwierzęta te wykazywały ekspansję autoreaktywnych limfocytów T i zwiększoną produkcję auto przeciwciał. Komórki Treg CD4⁺CD25⁺ pochodzące z syngenicznych normalnych myszy, podane zwierzętom pozbawionym grasicy hamowały postęp choroby autoimmunologicznej [28].

Wykazano również, w mysim modelu przewlekłej reakcji przeszczep przeciwko gospodarzowi (cGVHD), że limfocyty regulatorowe dawcy mają zdolność kontroli reaktywności limfocytów T CD8⁺ dawcy na antygeny biorcy. Wyniki badania sugerują, że komórki Treg dawcy mogą być niezbędne do utrzymania anergii komórek T CD8⁺ i hamowania rozwoju aGVHD [29].

Dotychczas przeprowadzono wiele badań szacujących liczebność i określających funkcję komórek CD4⁺CD25^{high} u pacjentów z TRU. Wykazano, że częstość występowania komórek CD4⁺CD25⁺ jest zmniejszona u dzieci z TRU i ujemnie koreluje z aktywnością choroby mierzona wskaźnikiem aktywności choroby (SLEDAI) oraz poziomem surowiczym przeciwciał anty-dsDNA. Jednak, co zaskakujące, wykazano jednocześnie wyższe poziomy ekspresji mRNA cząsteczki Foxp3 w badanej populacji komórek CD4⁺ w aktywnym TRU w porównaniu z grupą kontrolną oraz u osób z nieaktywnym TRU [30].

Zaobserwowano również, że deplecja komórek CD4⁺CD25^{high} u pacjentów z toczniem była związana z klinicznym stopniem zaostrenia choroby [31].

Większość badaczy wykazuje zmniejszony odsetek krążących limfocytów T CD4⁺CD25^{high}/CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ w czasie aktywnej choroby [30-46]. W kilku pracach

stwierdzono, że taki spadek ujemnie koreluje z aktywnością choroby i/lub poziomem przeciwciał anty-dsDNA w surowicy [30,31,36,39,41,46].

Jednak inne grupy badaczy odnotowały niezmienną liczbę krążących komórek regulatorowych T CD4⁺, które wykazywały ekspresję cząsteczek CD25 i/lub Foxp3 [47-51] lub przeciwnie – wyższe wartości u osób chorych w odniesieniu do grup kontrolnych [52-55].

W badaniach własnych wykazano, że zarówno odsetek jak i liczba bezwzględna komórek regulatorowych o fenotypie CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ są znacząco niższe u pacjentów z TRU w porównaniu do grupy kontrolnej [56].

Te sprzeczne wyniki mogą wynikać z nieprecyzyjnej definicji fenotypowej limfocytów T regulatorowych i różnic metodologicznych w zliczaniu populacji komórek Treg na wykresach fluorescencji poszczególnych subpopulacji komórek [57].

Sprzeczne wyniki są także obserwowane odnośnie funkcji supresyjnej limfocytów Treg izolowanych od pacjentów z aktywnym toczniem. W wynikach części badań określano ją jako niezmienną [31,40,48,51,54,58] lub upośledzoną [36,38,47,59]. Wykazano jednak również, że podczas aktywnej choroby komórki regulatorowe charakteryzują się normalną efektywnością, ale ulegała ona zaburzeniu w obecności autologicznych komórek efektorowych. Może to sugerować, że w aktywnym TRU rozwija się odporność aktywowanych komórek efektorowych na tłumienie odpowiedzi przez komórki regulatorowe, co być może jest związane z obecnością wysoce prozapalnych cytokin [48,51,54].

Komórki Treg charakteryzowały się wrażliwością na apoptozę indukowaną Fas, co wskazuje, że zjawisko indukcji apoptozy komórek Treg jest co najmniej częściowo związane z ich deplecją u pacjentów z toczniem, a zatem istotne w patogenie TRU [31].

Zaobserwowano także, w warunkach *in vitro*, że IFN- α , kluczowy dla patofizjologii TRU a wydzielany przez komórki prezentujące antygen, może być głównym czynnikiem sprawiającym, że efektorowe limfocyty T stają się odporne na supresję [54]. Ponadto wykazano, że w warunkach *in vitro* limfocyty T regulatorowe mogą skutecznie tłumić odpowiedź ze strony limfocytów B przez bezpośrednią interakcję komórek Treg oraz komórek B [58].

Subpopulacje limfocytów Th17 i Tc17 – rola w TRU

Komórki Th17 zidentyfikowane na podstawie zdolności do produkcji IL-17 były początkowo uważane za wariant komórek Th1, pochodzący od wspólnego prekursora. Dalsze badania wykazały, że powstanie komórek Th17 z naiwnych limfocytów T, wiąże się z ekspresją STAT3 i jądrowego receptora ROR γ t oraz jest skojarzone z obecnością transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β), IL-1 i IL-6 w otaczającym je mikrośrodowisku [60]. Komórki Th17 są najbardziej wydajnymi producentami IL-21, należącej do rodziny cytokin IL-2. Interleukina 21 odgrywa ważną rolę w rozwoju limfocytów Th17, ponieważ wraz z TGF- β

wzmocnia różnicowanie naiwnych limfocytów w kierunku Th17 i stabilizuje je [61].

Przeżycie zróżnicowanych komórek Th17 *in vitro* wymaga obecności interleukiny 23, która bierze udział w ekspansji i stabilizacji tej populacji. Mechanizmy, w których IL-23 oddziałuje na subpopulację komórek Th17, nie są do końca poznane [11,62].

Głównym zadaniem komórek Th17 wydaje się być obrona gospodarza przed patogenami, kontrolowanymi w niedostateczny sposób przez układ Th1/Th2. Interleukina 17 jest ważnym czynnikiem obronnym między innymi przeciwko bakteriom *Klebsiella pneumoniae*. W modelu mysim wykazano, że osobniki pozbawione genu dla IL-17 były podatniejsze na zakażenie i wiązało się to z zaburzeniami zależnej od IL-17 migracji neutrofilów do miejsca zakażenia [63,18]. W mysim modelu ostrego zapalenia dróg oddechowych wywołanych przez *Mycoplasma pneumoniae* zaobserwowano ponadto, że IL-17 indukuje migrację neutrofilów do płuc [64]. Stwierdzono również, że myszy pozbawione genu dla IL-17 są bardziej podatne na infekcję *Candida albicans* w porównaniu z myszami typu dzikiego [65].

Istnieją dowody kliniczne i eksperymentalne, że limfocyty Th17 indukują zapalenie tkanek w szeregu chorób autoimmunologicznych, w tym także uczestniczą w patogenie tocznia rumieniowatego układuowego. Ukazały się publikacje, w których u pacjentów z TRU stwierdzano zwiększone stężenie IL-17 w surowicy lub osoczu, ekspansję limfocytów Th17 we krwi obwodowej oraz nacieki limfocytów Th17 w nerkach [65-73]. Niektóre z tych badań sugerują, że stężenie krążącej IL-17 koreluje z aktywnością choroby [65,68-70,72] i jest związane z zajęciem nerek [71]. Wykazano także zwiększoną ekspresję mRNA IL-17 i czynnika transkrypcyjnego ROR γ t w osadzie moczu chorych na TZN [74].

Istnieją jednak również publikacje nie potwierdzające roli limfocytów Th17 w patogenie tocznia, w których obserwuje się brak istotnych różnic w liczebności limfocytów Th17 we krwi obwodowej u osób z TRU w porównaniu z grupą kontrolną [14,43,75,76].

Mniej wiadomo na temat udziału limfocytów T CD8⁺ produkujących IL-17, nazwanych Tc17 w odpowiedzi immunologicznej. Istnieją badania sugerujące rolę tych komórek w patogenie takich chorób jak łuszczyca, autoimmunologiczne zapalenie jelit, alergia i stwardnienie rozsiane [74,77-80]. Podnosi się również znaczenie tych komórek w obronie przeciwnowotworowej [81].

Podsumowanie

Subpopulacja pomocniczych limfocytów T CD4⁺ wykazująca wewnątrzkomórkową ekspresję cząsteczki Foxp3 stała się przedmiotem badań wielu ośrodków naukowych na świecie, w których potwierdzono jej rolę w zachowaniu tolerancji wobec antygenów własnych. Czynnikiem transkrypcyjnym Foxp3 jest nie tylko odpowiedzialny za różnicowanie w kierunku fenotypu regulatorowego, ale także zapobiega różnicowaniu się naiwnych limfocytów T w kierunku prozapalnych komórek efektorowych Th17.

Wykazane w wielu publikacjach obniżanie się odsetka i bezwzględnej liczby

komórek regulatorowych wraz ze wzrostem aktywności choroby wskazuje na ich znaczenie w procesie zapalnym i sugeruje, że zmniejszenie ich ilości wiąże się zarówno z rozwojem, jak i zaostrzeniem choroby. Wykazano, że rolę w patogenie TRU odgrywają nie tylko zmiany liczebności poszczególnej subpopulacji komórek T, ale także zaburzenie stosunków ilościowych między nimi [41]. Rola komórek Tc17 i ich współdziałanie z komórkami Th17 w patogenie tocznia rumieniowatego układowego nie jest jasna, ale wydaje się, że równowaga między prozapalnymi komórkami T (Th17 i Tc17) i przeciwzapalnymi limfocytami T (Tregs) ma kluczowe znaczenie w utrzymaniu tolerancji immunologicznej i zapobieganiu chorobom autoimmunologicznym [82].

Piśmiennictwo

- Gesikowska K, Kondera-Anasz Z, Mielczarek-Palacz A, Sikora J, Machaj I, Smycz M: Systemic lupus erythematosus--still current clinical and diagnostic problem. *Pol Merkur Lekarski* 2012; 32: 111-115.
- Kyttaris VC, Katsiari CG, Juang YT, Tsokos GC: New insights into the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*. 2005; 7: 469-475.
- Lech M, Anders HJ: The pathogenesis of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2013; 24: 1357-1366.
- Moulton VR, Tsokos GC: Abnormalities of T cell signaling in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2011; 13: 207.
- Crispin JC, Kyttaris VC, Terhorst C, Tsokos GC: T cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6: 317-325.
- Miyake K, Akahoshi M, Nakashima H: Th subset balance in lupus nephritis. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 980286.
- Mosmann TR, Coffman RL: TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*. 1989; 7: 145-173.
- Kolowos W, Gapl US, Voll RE, Frank C, Haas JP, et al: CD4 positive peripheral T cells from patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are clonally expanded. *Lupus* 2001; 10: 321-331.
- Murphy KM, Stockinger B: Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat Immunol*. 2010; 11: 674-680.
- Campbell DJ, Koch MA: Phenotypical and functional specialization of FOXP3+ regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. 2011; 11: 119-130.
- Dardalhon V, Korn T, Kuchroo VK, Anderson AC: Role of Th1 and Th17 cells in organ-specific autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008; 31: 252-256.
- Del Prete G: The concept of type-1 and type-2 helper T cells and their cytokines in humans. *Int Rev Immunol*. 1998; 16: 427-455.
- Funachi M, Ikoma S, Enomoto H, Horiuchi A: Decreased Th1-like and increased Th2-like cells in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol*. 1998; 27: 219-224.
- Dolff S, Bijl M, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CG, Abdulahad WH: Disturbed Th1, Th2, Th17 and T(reg) balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2011; 141: 197-204.
- Kaczorowski M, Jutel M: Human T regulatory cells: on the way to cognition. *Arch Immunol Ther Exp*. 2013; 61: 229-236.
- Gerli R, Nocentini G, Alunno A, Bocci EB, Bianchini R, et al: Identification of regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2009; 8: 426-430.
- Lin X, Chen M, Liu Y, Guo Z, He X, et al: Advances in distinguishing natural from induced Foxp3(+) regulatory T cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013; 6: 116-123.
- 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: 1151-1164.
- Yamazaki S, Iyoda T, Tarbell K, Olson K, Velinzon K, et al: Direct expansion of functional CD25+ CD4+ regulatory T cells by antigen-processing dendritic cells. *J Exp Med*. 2003; 198: 235-247.
- Sakaguchi S, Miyara M, Costantino CM, Hafler DA: FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system. *Nat Rev Immunol*. 2010; 10: 490-500.
- Hori S, Nomura T, Sakaguchi S: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-1061.
- Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY: Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2003; 4: 330-336.
- Zheng Y, Rudensky AY: Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat Immunol*. 2007; 8: 457-462.
- Horwitz DA: Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Arthritis Res Ther*. 2008; 10: 227.
- Kim JM, Rasmussen JP, Rudensky AY: Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice. *Nat Immunol*. 2007; 8: 191-197.
- Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, Faravelli F, Casanova JL, et al: X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy. *Nat Genet*. 2001; 27: 18-20.
- Alunno A, Bartoloni E, Bistoni O, Nocentini G, Ronchetti S, et al: Balance between regulatory T and Th17 cells in systemic lupus erythematosus: the old and the new. *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 823085.
- Bagavant H, Tung KS: Failure of CD25+ T cells from lupus-prone mice to suppress lupus glomerulonephritis and sialoadenitis. *J Immunol*. 2005; 175: 944-950.
- Kim J, Kim HJ, Choi WS, Nam SH, Cho HR, Kwon B: Maintenance of CD8+ T-cell anergy by CD4+CD25+ regulatory T cells in chronic graft-versus-host disease. *Exp Mol Med*. 2006; 38: 494-501.
- Lee JH, Wang LC, Lin YT, Yang YH, Lin DT, Chiang BL: Inverse correlation between CD4+ regulatory T-cell population and autoantibody levels in paediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology*. 2006; 117: 280-286.
- Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, et al: Global natural regulatory T cell depletion in active systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2005; 175: 8392-8400.
- Lee HY, Hong YK, Yun HJ, Kim YM, Kim JR, Yoo WH: Altered frequency and migration capacity of CD4+CD25+ regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 789-794.
- Barath S, Aleksza M, Tarr T, Sipka S, Szegedi G, Kiss E: Measurement of natural (CD4+CD25high) and inducible (CD4+IL-10+) regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 489-496.
- Barath S, Soltész P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S: The severity of systemic lupus erythematosus negatively correlates with the increasing number of CD4+CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells during repeated plasmapheresis treatments of patients. *Autoimmunity* 2007; 40: 521-528.
- Barreto M, Ferreira RC, Lourenço L, Moraes-Fontes MF, Santos E, et al: Low frequency of CD4+CD25+ Treg in SLE patients: a heritable trait associated with CTLA4 and TGFbeta gene variants. *BMC Immunol*. 2009; 10: 5.
- Bonelli M, Savitskaya A, von Dalwigk K, Steiner CW, Aletaha D, et al: Quantitative and qualitative deficiencies of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Int Immunol*. 2008; 20: 861-868.
- Crispin JC, Martinez A, Alcocer-Varela J: Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2003; 21: 273-276.
- Lyssuk EY, Torgashina AV, Soloviev SK, Nasonov EL, Bykovskaia SN: Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol*. 2007; 601: 113-119.
- Mellor-Pita S, Citores MJ, Castejon R, Tutor-Ureta P, Yebra-Bango M, et al: Decrease of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 553-554.
- Suen JL, Li HT, Jong YJ, Chiang BL, Yen JH, et al: Altered homeostasis of CD4(+) FoxP3(+) regulatory T-cell subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2009; 127: 196-205.
- Yang J, Chu Y, Gao D, Zhu L, et al: Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 1472-1483.
- Habibagahi M, Habibagahi Z, Jaberipour M, Aghdashi A: Quantification of regulatory T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2010; 31: 1219-1225.
- Henriques A, Inês L, Couto M, Pedreiro S, Santos C, et al: Frequency and functional activity of Th17, Tc17 and other T-cell subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Cell Immunol*. 2010; 264: 97-103.
- Xing Q, Wang B, Su H, Cui J, Li J: Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 949-958.
- Cai XY, Luo M, Lin XJ, Xu YL, Tang C, et al: Expression and significance of Th17 and Treg cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2012; 92: 460-463.
- Ma L, Zhao P, Jiang Z, Shan Y, Jiang Y: Imbalance of different types of CD4(+) forkhead box protein 3 (FoxP3)(+) T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. 2013; 174: 345-355.
- Alvarado-Sanchez B, Hernandez-Castro B, Portales-Perez D, Baranda L, Layseca-Espinosa E, et al: Regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*. 2006; 27: 110-118.
- Vargas-Rojas MI, Crispin JC, Richaud-Patin Y, Alcocer-Varela J: Quantitative and qualitative normal regulatory T cells are not capable of inducing suppression in SLE patients due to T-cell resistance. *Lupus* 2008; 17: 289-294.
- Zhang B, Zhang X, Tang FL, Zhu LP, Liu Y, Lipsky PE: Clinical significance of increased CD4+CD25-Foxp3+ T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1037-1040.
- Yates J, Whittington A, Mitchell P, Lechler RI, Lightstone L, Lombardi G: Natural regulatory T cells: number and function are normal in the majority of patients with lupus nephritis. *Clin Exp Immunol*. 2008; 153: 44-55.
- Venigalla RK, Tretter T, Krienke S, Max R, Eckstein V, et al: Reduced CD4+, CD25- T cell sensitivity to the suppressive function of CD4+, CD25high, CD127-/low regulatory T cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 2120-2130.
- Lin SC, Chen KH, Lin CH, Kuo CC, Ling QD, Chan CH: The quantitative analysis of peripheral blood FOXP3-expressing T cells in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Eur J Clin Invest*. 2007; 37: 987-996.
- Suarez A, López P, Gómez J, Gutiérrez C: Enrichment of CD4+ CD25high T cell population in patients with systemic lupus erythematosus treated with glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65: 1512-1517.
- Yan B, Ye S, Chen G, Kuang M, Shen N, Chen S: Dysfunctional CD4+, CD25+ regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-alpha-producing antigen-presenting cells. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 801-812.
- Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, Abd El-Wahab GA, Hamdy G, Mashahit MA: CD4+CD25+ regulatory T cells (TREG) in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: the possible influence of treatment with corticosteroids. *Clin Immunol*. 2008; 127: 151-157.
- Żabińska M, Krajewska M, Kościelska-Kasprzak K, Jakuszkó K, Bartoszek D, et al: CD4(+)CD25(+) CD127(-) and CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory

- T cell subsets in mediating autoimmune reactivity in systemic lupus erythematosus Patients. *Arch Immunol Ther Exp.* 2016; 64: 399-407.
57. **Suen JL, Chiang BL:** CD4(+)FoxP3(+) regulatory T-cells in human systemic lupus erythematosus. *J Formos Med Assoc.* 2012; 111: 465-470.
 58. **Ikuni N, Lourenco EV, Hahn BH, La Cava A:** Cutting edge: Regulatory T cells directly suppress B cells in systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2009; 183: 1518-1522.
 59. **Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE:** Deficient CD4+CD25high T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2007; 178: 2579-2588.
 60. **Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, 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: 1123-1132.
 61. **Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jager A, et al:** IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007; 448: 484-487.
 62. **Shin MS, Lee N, Kang I:** Effector T-cell subsets in systemic lupus erythematosus: update focusing on Th17 cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23: 444-448.
 63. **Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, Ghilardi N, Lockhart C, et al:** Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J Exp Med.* 2005; 202: 761-769.
 64. **Wu Q, Martin RJ, Rino JG, Breed R, Torres RM, Chu HW:** IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes Infect.* 2007; 9: 78-86.
 65. **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: 624-631.
 66. **Chen XQ, Yu YC, Deng HH, Sun JZ, Dai Z, et al:** Plasma IL-17A is increased in new-onset SLE patients and associated with disease activity. *J Clin Immunol.* 2010; 30: 221-225.
 67. **Cheng F, Guo Z, Xu H, Yan D, Li Q:** Decreased plasma IL22 levels, but not increased IL17 and IL23 levels, correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 604-606.
 68. **Doreau A, Belot A, Bastid J, Riche B, Trescol-Biemont M.C, et al:** Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nat Immunol.* 2009; 10: 778-785.
 69. **Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW:** Elevation of proinflammatory cytokine (IL-18, IL-17, IL-12) and Th2 cytokine (IL-4) concentrations in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 589-593.
 70. **Wong CK, Ho CY, Li EK, Lam CW:** Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clin Immunol.* 2008; 127: 385-393.
 71. **Xing Q, Wang B, Su H, Cui J, Li J:** Elevated Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cells decrease in patients with lupus nephritis. *Rheumatol Int.* 2011; 32: 949-958.
 72. **Zhao XF, Pan HF, Yuan H, Zhang WH, Li XP, et al:** Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep.* 2010; 37: 81-85.
 73. **Vincent FB, Northcott M, Hoi A, Mackay F, Morand EF:** Clinical associations of serum interleukin-17 in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15: R97.
 74. **Kwan BC, Tam LS, Lai KB, Lai FM, Li EK, et al:** The gene expression of type 17 T-helper cell-related cytokines in the urinary sediment of patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1491-1497.
 75. **Zhu M, Mo H, Li D, Luo X, Zhang L:** Th17/Treg imbalance induced by increased incidence of atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 1045-1052.
 76. **Kleczynska W, Jakiela B, Plutecka H, Milewski M, Sanak M, Musial J:** Imbalance between Th17 and regulatory T-cells in systemic lupus erythematosus. *Folia Histochem Cytobiol.* 2012; 49: 646-653.
 77. **He D, Wu L, Kim HK, Li H, Elmets CA, Xu H:** CD8+ IL-17-producing T cells are important in effector functions for the elicitation of contact hypersensitivity responses. *J Immunol.* 2006; 177: 6852-6858.
 78. **Tajima M, Wakita D, Noguchi D, Chamoto K, Yue Z, et al:** IL-6-dependent spontaneous proliferation is required for the induction of colitogenic IL-17-producing CD8+ T cells. *J Exp Med.* 2008; 205: 1019-1027.
 79. **Huber M, Heink S, Grothe H, Guralnik A, Reinhard K, et al:** A Th17-like developmental process leads to CD8(+) Tc17 cells with reduced cytotoxic activity. *Eur J Immunol.* 2009; 39: 1716-1725.
 80. **Res PC, Piskin G, de Boer OJ, van der Loos CM, Teeling P, et al:** Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis. *PLoS One* 2010; 5: e14108.
 81. **Hinrichs CS, Kaiser A, Paulos CM, Cassard L, Sanchez-Perez L, et al:** Type 17 CD8+ T cells display enhanced antitumor immunity. *Blood* 2009; 114: 596-599.
 82. **Yaochite JN, Caliar-Oliveira C, Davanzo MR, Carlos D, Malmegrim KC, et al:** Dynamic changes of the Th17/Tc17 and regulatory T cell populations interfere in the experimental autoimmune diabetes pathogenesis. *Immunobiology* 2013; 218: 338-352.