

Mecanismos epigenéticos en la plasticidad y flexibilidad de los linfocitos T CD4

Epigenetic mechanisms in plasticity and flexibility of the CD4 T cells

Jesús Salím Burón Hernández, Gisela María Suárez Formigo

Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Watson y Crick descifraron en 1953 la estructura del ácido desoxirribonucleico (ADN), a partir de ese momento se produjo una revolución en el campo de la Biología Molecular y la Genética, cuyo colofón fue la publicación de la primera versión del genoma humano en el año 2001. Sin embargo, esto solo fue el principio de una nueva revolución de la ciencia moderna: la epigenética. Una forma de regular el patrón de expresión génica sería modificar la estructura de la cromatina a través de diversos mecanismos epigenéticos. Los linfocitos T CD4, no están alejados de estos mecanismos, donde su diferenciación la inducen citocinas producidas por células presentadoras de antígeno (APC) y los propios linfocitos T. El programa de diferenciación sería gobernado por factores de transcripción que promueven la expresión de genes de citocinas en los linfocitos T y cambios epigenéticos en los *loci* génicos de citocinas, que pueden asociarse al compromiso estable en un subgrupo particular. La flexibilidad o la estabilidad de las células T pudieran ser representadas como una serie de transiciones menos estables para estados más estables, que incluyen los mecanismos de metilación del ADN, modificaciones de las histonas y la presencia de los micro ARN (ácido ribonucleico). Todo esto refuerza o desestabiliza la expresión de los factores para la estabilidad y plasticidad de estas células. El entendimiento de estos factores podría revolucionar el enfoque de la biología evolutiva y del desarrollo; y su aplicación en las ciencias médicas.

Palabras clave: epigenética; plasticidad; flexibilidad; linfocitos T CD4.

ABSTRACT

Watson and Crick deciphered the physical structure of the deoxyribonucleic acid (DNA) in 1953. From that moment on there was a revolution in the field of Molecular Biology and Genetics, whose culmination was the publication of the first version of the human genome in the year 2001. However, this was only the beginning of a new revolution in modern science: Epigenetics. One way to regulate the pattern of gene expression would be to modify the structure of chromatin through various epigenetic mechanisms. CD4 T lymphocytes (CD4 cells) are not far from these mechanisms, where its differentiation is induced by the cytokines produced by antigen-presenting cells (APC) and the T lymphocytes themselves. The differentiation program would be governed by transcription factors that promote the expression of cytokine genes in T lymphocytes and epigenetic changes in gene loci of cytokines, which may be associated with stable commitment in a particular subgroup..The flexibility or stability of T cells could be represented as a series of less stable transitions for more stable states, including the mechanisms of DNA methylation, histone modifications and the presence of micro RNA (ribonucleic acid). All this reinforces or destabilizes the expression of the factors for the stability and plasticity of these cells. Understanding these factors could revolutionize the approach of evolutionary biology and development, as well as its application in the medical sciences.

Keywords: epigenetic; plasticity; flexibility; CD4 T cells.

INTRODUCCIÓN

Los linfocitos, representativos de la inmunidad adaptativa, son las únicas células del organismo que expresan receptores para antígenos distribuidos de forma clonal, cada uno con una especificidad exquisita frente a un determinante antigénico diferente.¹⁻³

Ahora se sabe que los genes que codifican los receptores para antígeno de los linfocitos se forman por la recombinación de segmentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) durante la maduración de estas células.³

Los principales subgrupos de linfocitos T son los T CD4 cooperadores y los CD8 citotóxicos.³ Otros subgrupos de células T son las células T gamma delta y las células T citolíticas naturales.⁴

Hay tres subgrupos distintos de linfocitos T CD4, llamados Th1, Th2 y Th17, que funcionan en la defensa del anfitrión contra diferentes tipos de microorganismos infecciosos y participan en diferentes tipos de lesiones tisulares en las enfermedades inmunitarias. Una cuarta población de linfocitos T cooperadores foliculares (Tfh), es importante en las respuestas de anticuerpos. Los linfocitos T reguladores (Treg) son otra población diferente de linfocitos T CD4, que han cambiado paradigmas de la Inmunología moderna.⁵ Existen otras subpoblaciones de linfocitos T CD4 como los Th9, Th3 y Th22, los cuales se encuentran en profunda investigación.⁵

Los linfocitos Th1, Th2 y Th17 diferenciados surgen de los linfocitos T CD4 vírgenes, sobre todo en respuesta a citocinas.⁵

Las citocinas actúan sobre los linfocitos T estimulados por el antígeno para inducir la transcripción de genes de citocinas característicos de la diferenciación hacia cada subgrupo. Con la activación continua se producen cambios epigenéticos, de forma que los genes que codifican para la síntesis de citocinas del subgrupo son más accesibles para la activación y los genes que codifican para la síntesis de las citocinas que no produce el subgrupo se vuelven inaccesibles. Debido a estos cambios, el linfocito T diferenciado se compromete progresivamente en una vía específica.⁵

Los diferentes perfiles de citocinas de las poblaciones celulares diferenciadas están controlados por factores de transcripción particulares que activan la transcripción de genes de citocinas y por modificaciones en la cromatina que afectan los *loci* de los genes de citocinas. Cada subgrupo expresa su propio grupo característico de factores de transcripción. A medida que los subgrupos se polarizan, los *loci* génicos que codifican para las citocinas características del subgrupo sufren modificaciones de las histonas (cambios en la metilación y la acetilación), de manera que estos *loci* se hacen accesibles en una configuración abierta de la cromatina, mientras que los *loci* de otras citocinas (no producidas por ese subgrupo) están en un estado inaccesible de la cromatina. La diferenciación de cada subgrupo la inducen los tipos de microbios que el subgrupo es más capaz de combatir.⁵

Es probable que los cambios epigenéticos en los *loci* de genes de citocinas se correlacionen con fenotipos estables y, antes de que estos cambios se establezcan, los subgrupos pueden ser plásticos y convertibles mediante cambios en las condiciones de activación.

ANTECEDENTES DE LA EPIGENÉTICA

El desarrollo del organismo comienza con un cigoto que contiene un genoma, que es programado epigenéticamente, lo que genera una multitud de epigenomas (composición global de cromatina que introduce pautas y marcas en el genoma de una célula dada, varía según el tipo celular y responde a estímulos internos y externos distintos en más de 200 tipos celulares).⁶

Existen procesos bioquímicos que regulan la actividad de los genes y que responden a la influencia del ambiente.⁷

Antes del surgimiento de la epigenética, la relación genes-ambiente se explica bajo la visión de un determinismo genético. Ambas concepciones, epigenética y determinismo genético, tienen sus ancestros en los conceptos de epigénesis y preformismo que surgen en los siglos XVII y XIX. Posteriormente, prevalece la concepción de que tanto el desarrollo como el fenotipo están definidos casi exclusivamente por los genes.⁶

Actualmente se reconoce que el ambiente extranuclear, extracelular y social ejercen una acción fundamental en la modulación de la actividad genética.⁶

Un avance en la comprensión de la relación entre genes y ambiente se produjo con los descubrimientos de las bases moleculares epigenéticas que controlan la activación y silenciamiento de los genes.⁶

En líneas generales, todas las células somáticas del organismo presentan la misma carga genética. Por otra parte, los diferentes tipos celulares expresan proteínas distintas y tienen diferentes fenotipos. De esto se deduce que el fenotipo celular no depende solamente de la secuencia del ADN presente en su genoma, sino que está determinado por los diferentes grados de expresión de estos genes dentro de cada célula. En otras palabras, un mismo ADN puede ser utilizado de diferente forma en distintos tipos celulares (expresión selectiva de genes).²

Waddington se planteó: ¿Cómo es posible que células del organismo con el mismo acervo genético son capaces de originar formas completamente distintas, como una célula neural y sanguínea? Propuso que había mecanismos moleculares por encima de los genéticos y los llamó epigenéticos. Término que significa por encima de los genes y estudia las interacciones entre el genotipo y el fenotipo, es decir, entre la información codificada en los genes y aquella que efectivamente se expresa.^{1,7,8}

De ello surge una nueva ciencia: la *epigenética*, disciplina capaz de explicar algunas de estas cuestiones por medio de una nueva perspectiva sobre los procesos fisiológicos y, por otro lado, de desvelar aspectos sobre el funcionamiento del genoma y el proceso de la herencia biológica.⁹ Además, se conoce que los fenómenos epigenéticos garantizan que la modificación de la molécula de ADN en la estructura de la cromatina por factores adicionales no alteran la secuencia de bases del ADN de genes específicos, pero modifican el control de la expresión.¹⁰

Hoy en día la epigenética es uno de los campos científicos más interesantes que estudian cómo los factores ambientales (no solo del medio ambiente, sino también del ambiente de las células) determinan el origen de enfermedades como el cáncer o enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.¹¹

Los expertos en epigenética creen que las condiciones ambientales y las experiencias de vida de padres, abuelos e incluso bisabuelos pueden, de alguna manera, activar o desactivar interruptores en los genes de óvulos y espermatozoides, o en los genes de fetos en desarrollo y, por ello, modificar el código genético de sus descendientes. De este modo, pueden aparecer nuevos rasgos genéticos en una sola generación, la cual puede transmitirse de una generación a otra.¹¹

MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Hasta el momento, se han identificado más de veinte mecanismos epigenéticos, los cuales son importantísimos en la regulación de la transcripción y, por tanto, en la expresión génica. Estos mecanismos incluyen la metilación del ADN, las modificaciones postraduccionales de las histonas, el silenciamiento génico mediado por ARN (ácido ribonucleico) no codificantes, los complejos de remodelado de cromatina basados en adenosin trifosfato (ATP) y los complejos proteicos *Polycomb* y *Trithorax*, entre otros.²

Metilación del ADN

El pequeño grupo químico denominado metilo (CH₃) se añade a una base nitrogenada, lo cual agrega un nivel extra de información. En organismos superiores, la metilación está principalmente restringida a la base citosina. La citosina metilada se asocia a la formación de cromatina cerrada y por tanto con la desactivación de genes.¹²

El proceso de metilación se produce fundamentalmente durante la mitosis celular como parte del proceso de diferenciación. Esta metilación inhibe la expresión génica de forma directa.²

La metilación del ADN también tiene una gran trascendencia en la regulación de la transcripción, en la diferenciación celular, en la estabilidad del genoma y en la defensa contra virus y parásitos que potencialmente podrían dañar al ADN, a través del silenciamiento de sus secuencias.²

Modificación postraduccional de las histonas

Al igual que muchas otras proteínas, las histonas que forman parte del nucleosoma pueden sufrir modificaciones postraduccionales, como acetilación, fosforilación, metilación, glucosilación, ADP-ribosilación, etc.²

A su vez, estas modificaciones se pueden combinar de manera diferente para determinar el acceso de la maquinaria de transcripción al ADN involucrado. Así, estas señales actuarían como un código que indicaría si la cromatina está activa (nucleosoma relajado y gen con capacidad de expresarse) o inactiva (nucleosoma condensado y gen silenciado).²

También son diversas las enzimas involucradas en este proceso. Las más estudiadas son las acetiltransferasas (hiperacetilan las histonas, relajan al nucleosoma y activan la expresión del gen) y las desacetilasas de histonas (desacetilan las lisinas de las histonas, condensan el nucleosoma y silencian el gen).²

Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante

No siempre la secuencia de ADN de un gen determina un ARN que se traduce en proteína. Pequeños ARN no codificantes pueden causar el silenciamiento génico a través de los denominados ARN de interferencia, que representan un importante elemento regulatorio de la actividad génica.¹²

Un tercer mecanismo estrechamente vinculado con los procesos epigenéticos, es el descubrimiento reciente de pequeños ARN no codificadores denominado microARN (miARN) que son importantes en la regulación de la activación y silenciamiento de los genes. Estos funcionan en estrecha relación con la metilación del ADN y las modificaciones de la cromatina.⁶

Los miARN son pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen.²

Remodelado de cromatina dependiente de ATP

Para expresar un gen se requiere que la maquinaria transcripcional tenga acceso al ADN blanco y se una a él. En la célula existen complejos peptídicos capaces de desplazar los nucleosomas para otorgar dicha accesibilidad. Esta actividad requiere la energía proveniente de la hidrólisis de ATP para debilitar el contacto nucleosoma-ADN. Los nucleosomas solo se reposicionan deslizándose sobre el ADN mediante un giro o por un cambio conformacional transitorio sin disociarse.²

Mediante estos mismos mecanismos, también se podrían ocultar regiones previamente expuestas (silenciando al gen), por lo que estos complejos proteicos dependientes de ATP tendrían la capacidad de regular la expresión de los genes tanto positivamente como negativamente. Este mecanismo epigenético, que modifica la estructura de la cromatina también actúa en conjunto con la acetilación de histonas.²

Complejos proteicos *Polycomb* y *Trithorax*

Los complejos multiproteicos *Polycomb* y *Trithorax* controlan la transcripción mediante la modificación de la estructura de la cromatina de una conformación cerrada a otra abierta y viceversa.²

Las proteínas del grupo represor *Polycomb* modulan la cromatina hacia una forma menos accesible, por lo que silencian los genes a expensas del no reconocimiento del ADN blanco por parte de la maquinaria de transcripción.²

Por su parte, el grupo proteico activador *Trithorax* regula positivamente la expresión génica y hace que la cromatina sea más accesible a la maquinaria transcripcional.²

DIFERENCIACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CD4+ Y MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Al ocurrir el reconocimiento de un antígeno, los linfocitos T CD4 + vírgenes proliferan y se diferencian en subpoblaciones con funciones distintas. Tradicionalmente, este evento de diferenciación ha sido clasificado como la adquisición de un destino irreversible para cada una de estas células, por consiguiente, estos linajes son definidos convencionalmente gracias a su juego de citocinas y factores de transcripción.⁵

La diferenciación Th1 la dirigen sobre todo las citocinas IL-12 e IFN- γ y ocurre en respuesta a los microbios intracelulares que activan las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos NK (del inglés, *natural killer*). El IFN- γ activa el factor de transcripción STAT1, que a su vez estimula la expresión de T-bet. T-bet promueve entonces la producción de IFN-g a través de una combinación de una activación de la transcripción directa del gen del IFN-g y la inducción de la restructuración de la cromatina del *locus* del IFN- γ . La capacidad del IFN- γ de estimular la expresión de T-bet y la capacidad de T-bet de potenciar la transcripción de IFN-g determinan un asa de amplificación positiva que dirige la diferenciación de los linfocitos T hacia el fenotipo Th1. La IL-12 contribuye al compromiso Th1 al unirse a receptores situados en los linfocitos T CD4+ estimulados por el antígeno y activar el factor de transcripción STAT4, que potencia aún más la producción de IFN- γ .¹³

La diferenciación Th2 la estimula la citocina IL-4 y ocurre en respuesta a los helmintos y los alérgenos. El GATA-3 es un factor de transcripción que actúa como un regulador maestro de la diferenciación Th2 y que aumenta la expresión de los genes de citocinas Th2, IL-4, IL-5 e IL-13, que se localizan en el mismo *locus* génico. El GATA-3 actúa por interacción directa con los promotores de estos genes y también mediante la restructuración de la cromatina; lo que abre el *locus* para que sea accesible a otros factores de transcripción. El GATA-3 actúa comprometiendo de forma estable a las células en la diferenciación hacia el fenotipo Th2, lo que aumenta su propia expresión a través de un asa de retroalimentación positiva. Además, el GATA-3 bloquea la diferenciación Th1 al inhibir la expresión de la cadena transmisora de señales del receptor para la IL-12.¹³

El desarrollo de los linfocitos Th17 lo estimulan citocinas proinflamatorias producidas en respuesta a bacterias y hongos, como la IL-1, IL-6, IL-23, etc. El TGF- β y las citocinas inflamatorias, sobre todo la IL-6 y la IL-1, actúan en cooperación para inducir la producción de ROR γ t, un factor de transcripción que es miembro de la familia de receptores para el ácido retinoico. Las citocinas inflamatorias, sobre todo la IL-6, activan el factor de transcripción STAT3, que actúa junto a ROR γ t para dirigir la respuesta Th 17.¹³

Otra subpoblación de células T CD4+ son los Treg, caracterizada por la expresión del FOXP3 como factor de transcripción. Las Treg obtenidas del timo son un subconjunto estable. Sin embargo, las Treg pueden ser producidas en la periferia por la exposición del TGF- β . De la misma manera que las Treg, las células de Treg (iTreg) inducible expresan FOXP3, pero podrían ser menos estables y compartir el circuito con células Th17, que requieren también TGF- β para su diferenciación.¹⁴

Sin embargo, las conclusiones recientes indican que los linfocitos T CD4+ poseen una plasticidad de fenotipo extraordinaria, cuando pueden variar su patrón funcional según el entorno al que sean expuestos, esto se logra con la simple expresión de reguladores de citocinas, en algunos casos; factores epigenéticos como la modulación del estado de la cromatina o la transcripción de ARN no codificantes.¹⁵

En la actualidad, los estudios indican que el patrón de los linfocitos T CD4 no es fijo y que bajo las condiciones fisiológicas seguras puede ser reprogramado para imprimir genes del linaje de los linfocitos T CD8.¹⁶

Tanto las citocinas como la coestimulación, son los principales factores en la diferenciación, pero también se afecta la estabilidad; la red de las interacciones entre los factores de transcripción, afecta la diferenciación, estabilidad y plasticidad.¹⁷

El circuito transcripcional puede promocionar la estabilidad o la plasticidad. Primero, los circuitos pueden estabilizar fenotipos y reforzarlos, por ejemplo, el circuito transcripcional en Th1 y Th2 subyacen, su respectiva estabilidad se compara a Th17 y a células de iTreg.¹⁸

Segundo, los recorridos pueden promocionar la divergencia del desarrollo de subconjuntos lo que estabiliza un fenotipo sobre otro. Como es el caso de la represión de receptores de IL-12 durante la diferenciación de Th2 que hace a estas células menos receptivas a la IL-12 y provoca un menor desarrollo de estos.¹⁸

En contraste, el circuito de transcripción de iTreg y Th17 puede determinar una jerarquía de la inestabilidad en comparación con Th1 y células de Th2.¹⁸

Las modificaciones epigenéticas han sido nombradas recientemente como los factores determinantes de la estabilidad o la plasticidad de los fenotipos de linfocitos T CD4.¹⁸

La plasticidad involucra múltiples divisiones celulares, las histonas son eliminadas del nucleosoma y nuevas histonas son insertadas. El control del fenotipo requiere que un mecanismo restaure el original.¹⁸

Además de las modificaciones de las histonas, las modificaciones del ADN pueden proveer uno de los medios para controlar la estabilidad y diferenciación de los fenotipos.¹⁸

Flexibilidad de los fenotipos de células T CD4

Muchas citocinas expresadas por diferentes tipos celulares son las responsables de la diferenciación hacia un patrón celular, en el caso de la IL-21, citocina inductora de la subpoblación de Tfh, también influyen hacia un cambio para Th17 y Th1.¹⁸

Está claro que las células pueden cambiar su fenotipo, las Treg pueden perder la expresión de FOXP3 y adquirir la capacidad de producir citocinas proinflamatorias, un ejemplo se aprecia durante las infecciones virales que tienen la capacidad de producir INF- γ potenciado por la secreción de interferones.¹⁸

Las células Tfh constituyen el subconjunto más inestable que *in vitro* pueden diferenciarse en Th1, Th2, Th17 y a la inversa y, pueden adquirir los atributos de las Tfh. Además, se ha observado que las Tfh pueden secretar citocinas características de los demás grupos de células.¹⁸ Adicionalmente, las células FOXP3+ pueden diferenciarse en Tfh.¹⁹

Todos estos fenotipos expresan un factor maestro de transcripción; pero, en la actualidad, se plantea la capacidad de expresar varios factores maestros. Por ejemplo, las células FOXP3 + puede expresar a Tbet, GATA3, RORyt, STAT3 y Bcl6. En respuesta a IFN-g, estas células promueve el tráfico hacia Th1. El regulador de Th2, GATA3, es expresado en células de Treg que residen en barrera, como el tracto gastrointestinal y la piel.²⁰

Los miARN, se unen al ARN mensajero para regular la inhibición de la traducción. Por ejemplo: miR-146a es importante para la función represiva de Treg; mientras que MiR-55 influye en Th1, la diferenciación de Th2 y Treg; miR-326 aumenta la diferenciación de Th17, Ets-1 y MiR-29 regula la diferenciación de Th1. Bcl6 reprime la expresión de muchos miRNAs para controlar las células Tfh; miR-125b contribuye a mantener el estado de células vírgenes a los linfocitos T CD4+ y miR-182 promueve expansión clonal.¹⁶

Después del reconocimiento antigénico, el linfocito es capaz de dividirse hacia un fenotipo específico debido al microambiente, lo que garantiza una respuesta inmune óptima. Todos estos procesos controlados por mecanismos moleculares e influenciados por la epigenética, garantizan que las células T sean capaces de modificar su factor de transcripción y comprometerse hacia otra subpoblación antes de estabilizar un patrón determinado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Spuch C, Ages-Balboa. Epigenética en Neurociencias. Epigenética en neurociencias [serie en Internet]. 2014:18-21. [citado 15 feb 2016]. Disponible en: <http://www.sebbm.com/revista/articulo.asp?id=10081&catgrupo=269&tiocom=24>
2. Cavagnari B. Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. Arch Argent Pediatr. 2012;110(2):132-6.
3. Lichtman A. Células y tejidos del sistema inmunitario. En: Abbas Abul K, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 7ma ed. Madrid: Elsevier Saunders. 2012:15-36.
4. Male D. Células, tejidos y órganos del Sistema inmunitario. En: Male D, Brostoff J, Roth D, Roitt I. Inmunología. 7ma. ed. Madrid: Elsevier Saunders. 2007:19-59.
5. Pillai S. Activación de los linfocitos T. En: Abbas Abul K, Lichtman A, Pillai S. Inmunología Celular y Molecular. 7ma. ed. Madrid: Elsevier Saunders. 2012:203-24.
6. Bedregal P, Shand B, Santos M, Ventura-Junca P. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Rev Med Chil. 2010;138(3):366-72.
7. Fraga M. Epigenética. Rev Argentina Endocrinol Metab. 2014;51(2):66-74.
8. Gallardo S. Epigenética. Genes que se encienden, genes que se apagan. NEX NOTICIAS DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA ARGENTINA. Actualizado: 26/09/2011. (Accedido 2016 mayo 15) Disponible en: <http://nexciencia.exactas.uba.ar/genes-que-se-encienden-genes-que-se-apagan>

9. Sánchez-Serrano S, Lamas M. Epigenética: un nuevo lenguaje, un nuevo destino. *El Residente*. 2011;6(2):69-77.
10. Lantigua Cruz A. Introducción a la Genética Médica. 2da ed. La Habana: Ciencias Médicas. 2011:170-80.
11. Delgado Morales R. ¿Qué es epigenética? ¿Y tú me lo preguntas?... Epigenética eres tú. *Investigación y Ciencia*. 09/08/2014. (accedido 2016 mayo 15) Disponible en: <https://www.investigacionyciencia.es/blogs/psicologia-y-neurociencia/44/posts/qu-es-epigenetica-y-t-me-lo-preguntas-epigenetica-eres-t-parte-ii-12461>
12. Kaminker P. Epigenética, ciencia de la adaptación biológica heredable. *Arch argent Pediatr*. 2007;105(6):529-31.
13. Lichtman A. Mecanismos efectores de la inmunidad celular. En: Abbas Abul K, Lichtman A, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular*. 7ma. ed. Madrid: Elsevier Saunders. 2012:217-9.
14. Bonelli M, Laurence A, Hand T. Helper T cell plasticity: Impact of Extrinsic and Intrinsic Signals on Transcriptomes and Epigenomes *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014;381:279-326.
15. Ellmeir W. Molecular control of CD4+ T cell lineage plasticity and integrity. *Int Immunopharmacol*. 2015;28(2):813-7.
16. Geginat J, Paroni M, Maglie S. Plasticity of Human CD4 T cell Subsets. *Front Immunol*. 2014;5:630.
17. Murphy K, Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nature Immunol*. 2010;11(8).
18. Nakayamada S, Takahashi H, Kanno Y, JO` Shea J. Helper T cell diversity and plasticity. *Curr Opin Immunol*. 2012;24:297-302.
19. Lim P, Li J, Holloway A, Rao S. Epigenetic regulation of inducible gene expression in the immune system. *Immunology*. 2013;139(3):285-93.
20. Ryol Lee Gap. Transcriptional regulation of T helper type 2 differentiation. *Immunology*. 2014;141(4):498-505.

Recibido: 16 de mayo de 2017.

Aprobado: 20 de agosto de 2017.

Jesús Salím Burón Hernández. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón", La Habana, Cuba.
Correo electrónico: jsalim@nauta.cu