

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Recibido para publicación: julio 23 de 2015

Aceptado en forma revisada: julio 29 de 2015.

ISSN: 2145-5333

### Linfopoyetina estromal tímica y su relación con las enfermedades alérgicas.

### Thymic Stromal Lymphopoietin and its relationship with allergic diseases.

[Luis Fang](#)<sup>1</sup>, [Beatriz Martínez](#)<sup>2</sup>, [Javier Marrugo](#)<sup>2</sup>

#### RESUMEN

La Linfopoyetina Estromal Tímica (TSLP) es una citoquina epitelial, vinculada en el inicio de la respuesta alérgica. Esta citoquina, tiene la capacidad de actuar sobre una gran variedad de poblaciones celulares y cuyos efectos son objeto de estudio en la actualidad. Además, en procesos patológicos que afectan tejido epitelial se han observado niveles elevados de TSLP, como es el caso de la piel de individuos con dermatitis atópica o tejido bronquial de sujetos asmáticos. De otra parte, en diversos estudios de asociación genética, se ha asociados con el desarrollo de las enfermedades alérgicas. Esta revisión tiene como objetivo, describir a TSLP como una molécula mediadora durante el desarrollo de la respuesta alérgica por parte del sistema inmune; además, describir su asociación clínica con diversas enfermedades alérgicas.

Palabras Clave: Linfopoyetina Estromal Tímica, citoquina, rinitis alérgica, pólipos nasales, asma, alergia, células Th2. (DeCS)

#### ABSTRACT

Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) is a cytokine recently linked to initial trigger of the allergic immune response. Where its main sources are epithelial cells, it affects diverse immune cells. Dendritic cells after being stimulated by TSLP are activated and promote the differentiation of CD4+ naïve T cells towards Th2 immune response. TSLP is overexpressed in atopic dermatitis skin, asthmatic lungs, nasal mucosa of patients with allergic rhinitis or nasal polyps and conjunctiva of patients with allergic keratoconjunctivitis. Also in genetic association studies, has been repeatedly identified as one of the loci associated with susceptibility to allergic diseases. This review aims to

<sup>1</sup> Odontólogo, Magister en Inmunología. Corporación Universitaria Rafael Núñez. Colombia <sup>2</sup>

Bacterióloga, Magister en inmunología. Profesor del Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena. Colombia

<sup>2</sup> Médico, Magister en inmunología. Profesor del Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena. Colombia, Campus de Zaragocilla, edificio de la Biblioteca, primer piso. Cartagena, Colombia. Tel/fax: + 57 5 6698491. e-mail: [jmarrugoc@unicartagena.edu.co](mailto:jmarrugoc@unicartagena.edu.co)

describe to TSLP as mediator molecule during early allergic response and its association to allergic diseases.

Key Words: Thymic stromal lymphopoietin, TSLP cytokine, Rhinitis, Nasal Polyps, Asthma, Allergy, Th2 Cells. (MeSH)

Las alérgias, son enfermedades complejas en las que intervienen factores genéticos y ambientales necesarios para su aparición y desarrollo. Además, son consideradas como un problema de salud pública a nivel mundial, cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años (1). El asma, la rinitis y la dermatitis atópica, son ejemplos claros de estas enfermedades, capaces de afectar la calidad de vida de quienes las padecen; además, generan enormes costos a los servicios de salud gubernamentales por ser procesos crónicos y requerir medicación constante (2, 3). En la actualidad, se tiene conocimiento que diversas células y moléculas de la inmunidad innata son importantes en la desviación de la respuesta inmune hacia un perfil de respuesta de tipo Th2 o alérgico (4). Una de esas moléculas, es la Linfopoyetina Estromal Tímica o TSLP, la cual es una citoquina producida principalmente por células epiteliales, capaz de actuar sobre diversas poblaciones celulares del sistema inmune; además, de estar patológicamente asociada con varios desordenes alérgicos. El objetivo de la presente revisión consistió en describir el papel mediador de TSLP durante el inicio de la respuesta alérgica y su relación con las enfermedades alérgicas.

### **Fisiopatología de las enfermedades alérgicas.**

A nivel mundial se estima que más del 25% de la población padece de algún tipo de desorden alérgico como el asma, la dermatitis atópica, la rinitis y la alergia a alimentos o a medicamentos (1). Estas enfermedades se caracterizan por la predisposición genética a producir anticuerpos IgE específicos contra alérgenos comunes del ambiente y de la dieta, fenómeno conocido como “Atopia” (5). En individuos alérgicos, la exposición repetitiva ó persistente a los alérgenos, lleva a una inflamación crónica y en algunos casos, como en la anafilaxia, pueden desencadenar la muerte del individuo en unos pocos minutos. La mayoría de las enfermedades atópicas están asociadas con la producción y/o aumento en los niveles de IgE y una respuesta celular mediada por linfocitos T del perfil Th2 (T helper cells – 2) específicos al alérgeno que desencadenó su síntesis (6, 7).

Las moléculas y células que intervienen en el inicio y el mantenimiento de la respuesta inmune de perfil Th2 aún son motivo de investigación. En estudios recientes se evidencia que algunas células de la inmunidad innata secretan moléculas que inician y mantienen esta respuesta, entre ellas podemos encontrar a la TSLP, IL-25 e IL-33, las cuales son citoquinas derivadas de las células epiteliales,

y son también llamadas “Alarminas”, debido a que regulan el inicio y mantenimiento de la respuesta alérgica en la piel, la vía aérea o tracto gastrointestinal (8).

La respuesta inmune de perfil Th2 se caracteriza por la producción de citoquinas como la IL-4 e IL-13 y la expresión de receptores de membrana como el CD40L y CD28, necesarios para el cambio de isotipo de inmunoglobulina y expresión de IgE por parte de los linfocitos B que hacen parte de la respuesta inmune adaptativa (9). Adicionalmente, durante la respuesta Th2, también se produce IL-5 que media la activación y migración de los eosinófilos al sitio de la inflamación. Ambas respuestas son características de las reacciones de hipersensibilidad tipo I. Una vez producida la IgE por parte de los linfocitos B, esta se une a su receptor de alta afinidad (FcεRI) presente en la superficie celular de los mastocitos y basófilos, luego en una segunda exposición al alérgeno, el entrecruzamiento entre dos IgE unidas propiamente al alérgeno y al receptor FcεRI, provoca la degranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores proinflamatorios tales como la histamina, además de citoquinas y proteasas. Al mismo tiempo se inicia el metabolismo de mediadores lipídicos como el ácido araquidónico a través de la vía de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, produciéndose leucotrienos, cisteinil leucotrienos y prostaglandinas, principalmente la PGD<sub>2</sub>. Todas estas moléculas provocan una gran variedad de síntomas, tales como: urticaria, angioedema, eczema, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, tos, sibilancias e incluso asma, y en el peor de los casos puede provocar anafilaxia (10).

Linfopoyetina Estromal Tímica y su receptor.

TSLP es una citoquina perteneciente a la familia de las hematopoyetinas, al igual que la IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13, IL-15 e IL-21. Fue identificada y caracterizada como una nueva citoquina secretada por células del estroma tímico de ratones ha mediado de los años 90 (11). En ese entonces, su actividad biológica se relacionó como factor de crecimiento y de expansión clonal de células B de esta misma especie animal (12). En el humano, el gen que codifica TSLP se encuentra localizado en la banda 5q22.1 del cromosoma 5, muy cerca de la región 5q31, donde se encuentra el grupo de genes que codifican diversas citoquinas de la respuesta Th2. Debido al splicing alternativo del gen TSLP, se generan dos isoformas (isoforma larga e isoforma corta), siendo la isoforma larga la que presenta actividad biológica reportada. Esta isoforma consta de 159 aminoácidos, entre estos 6 residuos de cisteína que le ofrecen estabilidad a la estructura y dos sitios potenciales de N-glicosilación que pueden incidir en su funcionalidad, esto permite un plegamiento de la molécula en cuatro hélices α que encaja perfectamente en el receptor de TSLP o TSLPR.

TSLP ejerce su actividad biológica gracias a la unión a un receptor heterodimérico que consiste de la cadena α del receptor de IL-7 (IL-7Rα) y la cadena del receptor de TSLP (TSLPR o CRLF2) que está estrechamente relacionado a la cadena γ del

receptor común ( $\gamma c$ ). TSLPR presenta baja afinidad para TSLP. Sin embargo, en combinación con IL-7R $\alpha$  genera un sitio de unión para TSLP de alta afinidad que permite la transmisión de señales. El gen de TSLPR humano está localizado en la región pseudoautosómica 1 (PAR 1) Xp22.3 y Yp11.3 del cromosoma sexual. Este receptor se ha detectado en varios tipos de células del sistema inmunes, incluyendo las células dendríticas, los linfocitos T y B, los mastocitos, las células NKT y los monocitos, así como en tejido cardíaco, músculo esquelético, hígado y riñón. Esto sugiere que TSLP funciona sobre un amplio rango de poblaciones celulares (13). A pesar de la estrecha relación y homología que presentan TSLP y la IL-7, estas dos moléculas ejercen perfiles biológicos diferentes, teniendo en cuenta que además comparten parte del mismo receptor (14).

Las células epiteliales de la piel (queratinocitos), los pulmones, el intestino y las amígdalas, corresponden a la principal fuente de TSLP. Estos diferentes tipos de epitelio secretan de forma constitutiva esta citoquina en individuos sanos (15, 16). Sin embargo, la producción de TSLP aumenta de forma patológica mediante la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B a partir de estímulos exógenos tales como: PAMP (Patrones moleculares asociados a patógenos) virales, bacterianos o de parásitos, que son reconocidos por receptores tipo Toll (TLR-2, TLR-8 y TLR-9) presentes en las células epiteliales; además, el daño o trauma directo sobre estas, también inducen la sobreexpresión de TSLP (17). De otra parte, se han reportado factores endógenos con capacidad reguladora de la expresión de TSLP, como: citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ), citoquinas del perfil Th2 (IL-4 e IL-13) (18) y citoquinas epiteliales (IL-25) (19).

De otro lado, los mecanismos por los cuales la expresión de TSLP es dada por la estimulación de alérgenos es tema de investigación actual. Ciertos alérgenos con actividad de proteasas como la papaína (alérgeno homólogo al grupo 1 de alérgenos de ácaros), es capaz de iniciar la sensibilización Th2 en ratones a través de la activación de basófilos que expresan citoquinas inductoras de la respuesta Th2, incluyendo TSLP (20).

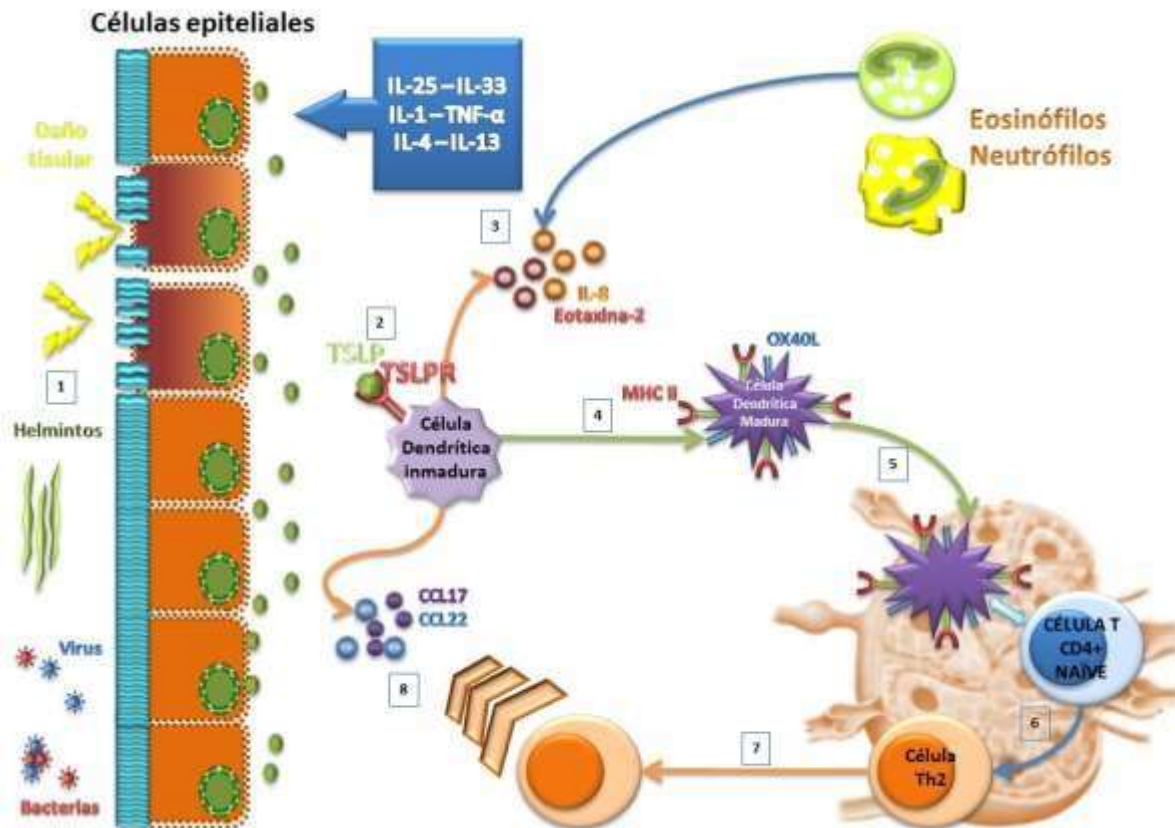
Papel de TSLP en la respuesta alérgica.

Los avances en el estudio del papel que juega TSLP en la respuesta inmune se han realizado concomitantemente con el análisis de su propio receptor. TSLP solo ejerce su función al acoplarse con TSLPR presente en diferentes poblaciones celulares del sistema inmune.

Los primeros estudios realizados sobre poblaciones celulares mieloides, demostraron que los monocitos humanos y las células dendríticas CD11c+ son sensibles a la estimulación in vitro de TSLP, produciendo CCL17 que es un ligando para el receptor de quimiocinas CCR4 presente en células diferenciadas hacia el perfil Th2 durante la respuesta inmune (21). Además, TSLP es capaz de mejorar la

maduración espontánea de este tipo de células, incrementando la expresión de moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86) y su habilidad de promover la activación y proliferación de linfocitos T CD4+ naïve (21, 22). (Figura 1)

**Figura 1. Papel de TSLP en el inicio de la respuesta inmune de tipo alérgico.**



La Linfopoyetina Estromal Tímica, es sintetizada de forma constitutiva por las células epiteliales, sin embargo se sobre-expresa posteriormente a estímulos exógenos o endógenos [1]. El TSLP liberado se une al receptor de TSLP (TSLPR), presente en la superficie celular de las células dendríticas monocíticas inmaduras [2]. Esta célula dendrítica estimulada por TSLP liberan quemoquinas como la IL-8 y Eotaxina-2 que atraen a neutrófilos y eosinófilos al sitio afectado [3]. La estimulación de TSLP también permite la maduración de las células dendríticas, las cuales migras al ganglio linfático más cercano [4] y [5]. Es aquí donde inducen el diferenciamiento de

las células T CD4+ naïve hacia un perfil Th2 [6]. Estas células Th2 migran al sitio de la inflamación atraídos por el gradiente de concentración de quimioquinas como la CCL17 y CCL22 [7] y [8] previamente secretadas por las células dendríticas estimuladas por TSLP.

El vínculo putativo entre TSLP y la respuesta de citoquinas Th2 fue corroborado cuando células dendríticas tratadas con TSLP, promovieron la producción de IL-4, IL-5 e IL-13 en co-cultivos de linfocitos T CD4+ naïve (22). Esto sugiere que TSLP genera múltiples cambios en la función de las células dendríticas, al crear el ambiente propicio para la diferenciación de linfocitos hacia un perfil Th2. De otra parte, se ha visto que TSLP también altera la maduración de células dendríticas derivadas de monocitos humanos (mDC), de tal manera que no modifica la expresión de molécula MHC-II (Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase II) y moléculas coestimuladoras CD80 y CD86, además de no producir IL-12 (22, 23). TSLP también induce la expresión de OX40L, que promueve la diferenciación de células Th2 en ausencia de IL-12 (24). La presencia de OX40L en las células dendríticas tratadas con TSLP también induce la producción de TNF- $\alpha$  en células Th2 (en lugar de IL-10), sugiriendo que estas células pueden tener funciones alteradas comparadas con células Th2 polarizadas convencionalmente (24).

La habilidad de TSLP de promover la respuesta de citoquinas Th2 no está confinada a su habilidad de influenciar la función de las células dendríticas, debido a que también es capaz de actuar sobre los mastocitos y linfocitos T. Los mastocitos humanos expresan el complejo funcional de TSLPR, y seguido a la exposición de TSLP, promueve la expresión de citoquinas Th2 (IL-5 e IL-13), así como citoquinas proinflamatorias (IL-6 y Factor estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos) (17). Sin embargo, los mastocitos no son capaces de responder al solo estímulo de TSLP y requieren de IL-1 y TNF- $\alpha$  para inducir la expresión de citoquinas (17), sugiriendo que un ambiente proinflamatorio debe estar presente para que los mastocitos respondan al estímulo de TSLP. De igual forma, la exposición a IL-33, un miembro de la familia de IL-1, también es capaz de sensibilizar a los mastocitos para la estimulación de TSLP (25). De otra parte, la estimulación del receptor de linfocito T (TCR) en células T CD4+ humanas aumenta la expresión de TSLPR y convierte a estas células sensibles a TSLP (26). El tratamiento de TSLP sobre células T CD4+ estimuladas resulta con la expresión de IL-4 (27). Durante el desarrollo de las células T, TSLP interactúa con el complejo receptor (TSLPR /IL-7R $\alpha$ ), e incluso de forma residual también lo hace con el complejo ( $\gamma$ C/IL-7R $\alpha$ ), contribuyendo con el desarrollo y diferenciación de células T CD4+ y CD8+ en el timo, al menos en modelo de ratón Knockout para el gen que codifica el receptor de TSLP (28). La ausencia completa de TSLPR genera una fuerte respuesta Th1 con altos niveles de IL-12, INF- $\gamma$  e IgG2 y baja producción de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e IgE, además las células T CD4+ proliferan menos en respuesta a antígenos; sin la presencia de TSLPR no se logra desarrollar una respuesta inflamatoria a nivel

pulmonar a partir de alérgenos inhalados como se demostró en un modelo de ratón deficiente del receptor de TSLP (29).

Vínculo de TSLP y las enfermedades alérgicas.

A partir del año 2000, TSLP es considerada como una citoquina pro-alérgica que juega un papel importante en la respuesta inflamatoria alérgica (15). En el humano, se ha observado la sobreexpresión de TSLP en muestras de piel de individuos con dermatitis atópica, pulmones de asmáticos, la mucosa nasal de paciente con rinitis alérgica y la superficie ocular de sujetos con queratoconjuntivitis alérgica. Por otra parte, recientes estudios de genética a gran escala han identificado el locus de gen TSLP, como uno de los loci de susceptibilidad a las alergias.

**Dermatitis Atópica:** El vínculo entre TSLP y los desórdenes alérgicos, fue sugerido luego de la clonación molecular de TSLP humano. Soumelis *et al.* Demostraron que la epidermis de piel lesionada en pacientes con dermatitis atópica presentaba una elevada expresión de TSLP en comparación a la piel no lesionada o de individuos sanos (22). A su vez, la expresión de TSLP también fue asociada con la migración de células de Langerhans en estos individuos, estas células expresan abundantes niveles de marcadores de activación DC-LAMP, en la dermis. Esto sugiere que TSLP puede contribuir en la activación de estas células y promover su migración a los ganglios linfáticos, donde ellas activan la respuesta de las células T. Por otra parte, se han investigado la posible correlación entre los niveles séricos de TSLP y dermatitis atópica. En adultos, los niveles séricos de TSLP no se incrementan en presencia de la enfermedad (30). Mientras, que en niños se observó un aumento de esta citoquina (31). Sin embargo, los niveles de TSLP en suero no se correlacionó con la severidad de la enfermedad, con el recuento de eosinófilos ni con IgE total, sugiriendo que esta citoquina entra a la circulación sanguínea a muy bajas concentraciones (22).

**Asma:** se ha demostrado mediante hibridación in situ que la expresión de mRNA de TSLP incrementa en las vías aéreas de pacientes asmáticos y se correlaciona tanto con la expresión de quimiocinas atrayentes Th2 y la severidad de la enfermedad, este dato provee el primer vínculo entre TSLP y el asma (32). Sin embargo, no se tiene un reporte sobre los niveles séricos de TSLP en asmáticos. En los pulmones, la producción de TSLP es dada por células de epitelio bronquial y puede aumentar en respuesta a una amplia variedad de alérgenos e infecciones virales. Esto explica en parte, el por qué las infecciones virales respiratorias exacerbaban los síntomas del asma bronquial (33). El aumento en la expresión de TSLP puede contribuir al condicionamiento de la respuesta por el ambiente local a los alérgenos entrantes.

**Rinitis Alérgica y Pólipos Nasales:** la rinitis alérgica y los pólipos nasales, son enfermedades inflamatorias crónicas de las vías aéreas altas a menudo asociadas con asma y están caracterizadas por el incremento en los niveles séricos de IgE, así

como en el número de eosinófilos, las células Th2, las células caliciformes y mastocitos. TSLP se encuentra aumentado en la mucosa nasal de paciente con rinitis alérgica, correlacionándose con la severidad de la enfermedad y el número de eosinófilos (34). En cuanto a los pólipos nasales, se ha observado que la expresión de TSLP y quimiocinas atrayentes Th2 como la CCL17 y CCL22 en mucosa nasal, son marcadamente expresadas en mayor proporción que los individuos con rinitis alérgica (35). Correlacionándose el número de células que expresan TSLP, el conteo de eosinófilos y los niveles de IgE sérico.

Queratoconjuntivitis: Al igual que otro tipo de células epiteliales, las células del epitelio corneal en humanos, han demostrado ser capaces de producir TSLP en respuesta a ligandos de TLRs o citoquinas proinflamatorias (36). La queratoconjuntivitis atópica y queratoconjuntivitis vernal son tipos severos de inflamación alérgica crónica en la superficie ocular en las que se forman papilas gigantes, infiltran eosinófilos, células Th2 y mastocitos. El tejido papilar gigante obtenido de pacientes con queratoconjuntivitis presentan una expresión in vivo de TSLP (37).

Asociación genética de TSLP y las enfermedades alérgicas.

Además de los datos in vivo de expresión de TSLP descritos anteriormente, hay otra línea de evidencia que sugiere que TSLP juega un papel en las enfermedades alérgicas en humanos. En primer lugar, varios estudios sobre el genoma humano han encontrado que polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) cercanos o dentro del gen TSLP se asocian con diversos aspectos de la inflamación alérgica, tales como los niveles de IgE (38); conteo de eosinófilos (39); esofagitis eosinofílica en niños (40); asma bronquial (41); dermatitis atópica (42) y rinitis alérgica (43); entre otros desordenes (Tabla 1).

**Tabla 1. Polimorfismo de nucleótido simple (SNPs) del gen TSLP asociados con diversos desordenes alérgicos.**

SNP	UBICACIÓN	ALELO	FENOTIPO	DISEÑO	POBLACION	REFERENCIA
rs1837253 [C/T]	5'-UTR	C	OR: 0.79 (asma) OR: 0.75 (Asma atópica) OR: 0.76 (AHR)	Tríos, Casos y controles	CAPPS, SAGE, SLSJ, Busselton	He JQ <i>et al</i> (2009) (51)
		T	P-valor: 0.00002 (combinado) P-valor: 0.000006 (hombres)	Tríos, Casos y controles	Asma: Costa Rica CAMP CHS GRAAD	Hunninghake GM <i>et al.</i> (2010) (52)
			OR: 0.63 (RA niños CR) OR: 0.58 (RA niños CAMP) OR: 0.56 (RA niños BAMSE)	Tríos, Casos y controles	Niños Rinitis alérgica: Costa Rica, CAMP, BAMSE	Bunyavanich <i>et al</i> (2011) (43)



rs17551370 [A/G]	5'-UTR	A	B: 0.308 P-valor: 0.023 IgE total serica (Afroamericanos)	Casos y controles	Dermatitis atopica Afro / Euro americanos ADV N	Gao PS <i>et al.</i> (2010) (42)
rs3806933 [C/T]	Promoter	T	Crea un sitio de unión a AP-1	Secuenciación del genoma 23 sujetos	Epitelio bronquial humano - JAPON	Harada M <i>et al.</i> (2009) (45)
			OR: 1.25 (1.07– 1.47) (niños) OR: 1.37 (1.12– 1.67) (adultos)	Casos y controles	Asma atópica (niños), Asma (adultos) JAPON	Harada M <i>et al.</i> (2011) (41)
rs2289276 [C/T]	Promoter	T	↓ IgE Total y especifica a cucaracha en niñas CR.	Ligamiento genoma y Tríos	Asmáticos COSTA RICA y CAMP	Hunninghake GM <i>et al.</i> (2008) (38)
			OR: 1.8 (1.1 - 3.1) riesgo de DA afroamericanos	Casos y controles	Dermatitis atopica Afro / Euro americanos ADV N	Gao PS <i>et al.</i> (2010) (42)
			OR: 1.33 (1.13– 1.57) (niños) OR: 1.25 (1.02– 1.53) (adultos)	Casos y controles	Asma atópica (niños), Asma (adultos) JAPON	Harada M <i>et al.</i> (2011) (41)
			P-valor: 0.00001 (combinado) P-valor: 0.0002 (mujeres)	Tríos, Casos y controles	Costa Rica CAMP CHS GRAAD FHS	Hunninghake GM <i>et al.</i> (2010) (52)

Dos grandes meta-análisis sobre estudios de asociación de genoma completo en las que participaron poblaciones de Europa y Norteamérica, de igual forma resaltan una fuerte asociación para cuatro loci con asma: el locus 17q21, IL1RL1/IL18R, IL33 y TSLP (44). Estos resultados sugieren que los factores derivados de las células epiteliales (IL-33 y TSLP; IL1RL1 que codifica un receptor para IL-33) juegan funciones importantes en los rasgos heredables de la patogénesis del asma. Desde el punto de vista funcional, un SNP ubicado en la región reguladora del gen TSLP crea un sitio de unión para la proteína activadora AP-1 y afecta la eficiencia transcripcional de TSLP inducido por infecciones virales, en células de epitelio bronquial, indicando que un factor genético puede afectar la producción de TSLP inducida por estímulos ambientales (45). Una asociación entre el gen TSLPR y la esofagitis eosinofílica fue también reportada, corroborando que el complejo TSLP/TSLPR es un factor importante en la susceptibilidad de la enfermedad para la esofagitis eosinofílica, una enfermedad inflamatoria crónica asociada a la respuesta inmune Th2 (46) (Tabla 2).

**Tabla 2. Polimorfismo de nucleótido simple (SNPs) del gen *TSLPR* asociados con diversos desordenes alérgicos.**

<u>SNP</u>	<u>UBICACIÓN</u>	<u>ALELO</u>	<u>FENOTIPO</u>	<u>DISEÑO</u>	<u>POBLACION</u>	<u>REFERENCIA</u>
rs36139698 [A/G]	Exón 8	G	OR: 0.6 (0.4-1.0) protección DA Euro.	Casos y controles	Dermatitis atópica Afro / Euro americanos ADVN	Gao PS <i>et al.</i> (2010) (42)
rs36177645 [C/T]	Exón 8	T	OR: 1.5 (1.0-2.3) riesgo DA Euro.	Casos y controles	Dermatitis atópica Afro / Euro americanos ADVN	Gao PS <i>et al.</i> (2010) (42)
rs36133495 [A/G: Ala/Val]	Exón 8	G	OR: 1.6 (1.0-2.7) riesgo DA Euro.	Casos y controles	Dermatitis atópica Afro / Euro americanos ADVN	Gao PS <i>et al.</i> (2010) (42)
			OR: 2.05 [Ala/val y Val/Val] Hombres EE	Casos y controles	Esofagitis eosinofílica: CCED, CCHMC. USA	Sherill JD <i>et al.</i> (2010) (46)

Estudios de asociación genética en población afrodescendiente con acervo genético común, como es San Basilio de Palenque en el caribe colombiano, ha permitido identificar variantes genéticas de los genes TSLP y TSLPR (47), previamente descritas. A pesar que en esta población la prevalencia de enfermedades alérgicas es relativamente baja (48), se pudo demostrar que tanto variantes de TSLP y TSLPR influyen sobre la respuesta inmune a antígenos de la dieta (Huevo, leche y maní) y del medio ambiente (*Blomia tropicalis* y *Ascaris lumbricoides*), específicamente en la respuesta humoral mediada por anticuerpos IgE, IgA e IgG4 específicos (49). Sin embargo, esta relación se deba a las concentraciones séricas de TSLP, la cual puede verse alterada según el patrón de metilación a nivel de la región promotora del gen TSLP (50). De esta forma se ha estudiado desde diferentes puntos de vista la influencia de una citoquina como es TSLP sobre la respuesta inmune de una población con características genotípicas y fenotípicas muy particulares.

Conclusión.

La Linfopoyetina Estromal Tímica, es una importante citoquina que participa en el inicio de la respuesta inmune de tipo alérgico, que además se ha visto asociado con diversos desordenes alérgicos, por lo tanto puede servir como un diana terapéutico que permitiría regular o modular la fisiopatología de las enfermedades alérgicas. Queda abierta la posibilidad de seguir investigando mas sobre esta citoquina, es posible encontrar la clave del desarrollo de las alergias. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ebert CS, Jr., Pillsbury HC, 3rd. Epidemiology of allergy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011 Jun; 44(3): 537-48.
2. King RM, Knibb RC, Hourihane JO. Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family. *Allergy.* 2009 Mar; 64(3): 461-8.

3. Gergen PJ. Understanding the economic burden of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 May; 107(5 Suppl): S445-8.
4. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24; 454(7203): 445-54.
5. Barnes PJ. Molecular mechanisms of atopy. *Mediators Inflamm*. 2001 Dec; 10(6): 285-8.
6. Babu KS, Arshad SH. The role of allergy in the development of airway inflammation in children. *Paediatr Respir Rev*. 2003 Mar; 4(1): 40-6.
7. Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008 Mar; 8(3): 205-17.
8. Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol Rev*. 2008 Dec; 226: 17290.
9. Aalberse RC, Platts-Mills TA. How do we avoid developing allergy: modifications of the TH2 response from a B-cell perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May; 113(5): 983-6.
10. Douglass JA, O'Hehir RE. 1. Diagnosis, treatment and prevention of allergic disease: the basics. *Med J Aust*. 2006 Aug 21; 185(4): 228-33.
11. Friend SL, Hosier S, Nelson A, Foxworthe D, Williams DE, Farr A. A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells. *Exp Hematol*. 1994 Mar; 22(3): 321-8.
12. Sims JE, Williams DE, Morrissey PJ, Garka K, Foxworthe D, Price V, et al. Molecular cloning and biological characterization of a novel murine lymphoid growth factor. *J Exp Med*. 2000 Sep 4; 192(5): 671-80.
13. Pandey A, Ozaki K, Baumann H, Levin SD, Puel A, Farr AG, et al. Cloning of a receptor subunit required for signaling by thymic stromal lymphopoietin. *Nat Immunol*. 2000 Jul; 1(1): 59-64.
14. Quentmeier H, Drexler HG, Fleckenstein D, Zaborski M, Armstrong A, Sims JE, et al. Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms leading to proliferation. *Leukemia*. 2001 Aug; 15(8): 1286-92.
15. Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, Ito T, Wang YH, Malefyt Rde W, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol*. 2007; 25: 193-219.
16. Liu YJ. TSLP in epithelial cell and dendritic cell cross talk. *Adv Immunol*. 2009; 101: 1-25.
17. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, Yoon BR, Brewer A, Chartier S, et al. Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med*. 2007 Feb 19; 204(2): 253-8.
18. Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC, Marloie-Provost MA, Volpe E, Sastre X, et al. Cutting Edge: Proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol*. 2007 Mar 15; 178(6): 3373-7.
19. Angkasekwinai P, Park H, Wang YH, Chang SH, Corry DB, Liu YJ, et al. Interleukin 25 promotes the initiation of proallergic type 2 responses. *J Exp Med*. 2007 Jul 9; 204(7): 1509-17.
20. Sokol CL, Barton GM, Farr AG, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol*. 2008 Mar; 9(3): 310-8.
21. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM, Clifford T, Liu M, Travis M, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol*. 2001 Jul 1; 167(1): 336-43.
22. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, Yuan W, Edward G, Homey B, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*. 2002 Jul; 3(7): 673-80.
23. Rimoldi M, Chieppa M, Salucci V, Avogadri F, Sonzogni A, Sampietro GM, et al. Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells. *Nat Immunol*. 2005 May; 6(5): 507-14.

24. Ito T, Wang YH, Duramad O, Hori T, Delespesse GJ, Watanabe N, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand. *J Exp Med*. 2005 Nov 7; 202(9): 1213-23.
25. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol*. 2007 Aug 15; 179(4): 20514.
26. Rochman I, Watanabe N, Arima K, Liu YJ, Leonard WJ. Cutting edge: direct action of thymic stromal lymphopoietin on activated human CD4+ T cells. *J Immunol*. 2007 Jun 1; 178(11): 6720-4.
27. Omori M, Ziegler S. Induction of IL-4 expression in CD4(+) T cells by thymic stromal lymphopoietin. *J Immunol*. 2007 Feb 1; 178(3): 1396-404.
28. Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, Fry T, Schwartzberg PL, Pandey A, et al. A role for thymic stromal lymphopoietin in CD4(+) T cell development. *J Exp Med*. 2004 Jul 19; 200(2): 159-68.
29. Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, Keane-Myers A, Leonard WJ. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model. *J Exp Med*. 2005 Sep 19; 202(6): 829-39.
30. Miyagaki T, Sugaya M, Fujita H, Saeki H, Tamaki K. Increased serum thymic stromal lymphopoietin levels in patients with cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Dermatol*. 2009 Jun; 34(4): 539-40.
31. Lee EB, Kim KW, Hong JY, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010 Mar; 21(2 Pt 2): e457-60.
32. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Mallett K, Cousins D, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity. *J Immunol*. 2005 Jun 15; 174(12): 8183-90.
33. Welliver RC, Kaul TN, Ogra PL. The appearance of cell-bound IgE in respiratory-tract epithelium after respiratory-syncytial-virus infection. *N Engl J Med*. 1980 Nov 20; 303(21): 1198-202.
34. Mou Z, Xia J, Tan Y, Wang X, Zhang Y, Zhou B, et al. Overexpression of thymic stromal lymphopoietin in allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 2009 Mar; 129(3): 297-301.
35. Kimura S, Pawankar R, Mori S, Nonaka M, Masuno S, Yagi T, et al. Increased expression and role of thymic stromal lymphopoietin in nasal polyposis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011 Jul; 3(3): 186-93.
36. Ma P, Bian F, Wang Z, Zheng X, Chotikavanich S, Pflugfelder SC, et al. Human corneal epithelium-derived thymic stromal lymphopoietin links the innate and adaptive immune responses via TLRs and Th2 cytokines. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jun; 50(6): 2702-9.
37. Matsuda A, Ebihara N, Yokoi N, Kawasaki S, Tanioka H, Inatomi T, et al. Functional role of thymic stromal lymphopoietin in chronic allergic keratoconjunctivitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jan; 51(1): 151-5.
38. Hunninghake GM, Lasky-Su J, Soto-Quiros ME, Avila L, Liang C, Lake SL, et al. Sex-stratified linkage analysis identifies a female-specific locus for IgE to cockroach in Costa Ricans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Apr 15; 177(8): 830-6.
39. Gudbjartsson DF, Bjornsdottir US, Halapi E, Helgadottir A, Sulem P, Jonsdottir GM, et al. Sequence variants affecting eosinophil numbers associate with asthma and myocardial infarction. *Nat Genet*. 2009 Mar; 41(3): 342-7.
40. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, Annaiah K, Martin LJ, Cianferoni A, et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet*. 2010 Apr; 42(4): 28991.

41. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Hitomi Y, Sakashita M, Tsunoda T, et al. Thymic stromal lymphopoietin gene promoter polymorphisms are associated with susceptibility to bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Jun; 44(6): 787-93.
42. Gao PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jun; 125(6): 1403-7 e4.
43. Bunyavanich S, Melen E, Wilk JB, Granada M, Soto-Quiros ME, Avila L, et al. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) is associated with allergic rhinitis in children with asthma. *Clin Mol Allergy.* 2011; 9: 1.
44. Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev.* 2011 Jul; 242(1): 10-30.
45. Harada M, Hirota T, Jodo AI, Doi S, Kameda M, Fujita K, et al. Functional analysis of the thymic stromal lymphopoietin variants in human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009 Mar; 40(3): 368-74.
46. Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, Blanchard C, Collins MH, Putnam PE, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Jul; 126(1): 160-5 e3.
47. Fang L, Martinez B, Marrugo J. [Distribution of three polymorphisms of the TSLP gen in African-descendent population from San Basilio de Palenque, Colombia]. *Biomédica.* 2013 Apr-Jun; 33(2): 251-8.
48. Fang L, Urrego J, Muñoz C, Hernandez L, Lopez-Kleine L, Marrugo J. Little changes in a Monotone Dietary Pattern may influence in Atopy in African-descendent Colombian children. *Clinical Nutrition Supplements.* 2012; 7: 171.
49. Fang L, Muñoz C, Hernandez L, Martinez B, Marrugo J. Genetic Variants in Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) and Receptor (TSLPR) and Their Influence On the Humoral Immune Response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 131(2): AB191.
50. Fang L, Manrique Rincón AJ, Builes Gómez JJ, Hernandez L, Aguirre DP, Muñoz C, et al. Methylation patterns near and inside of the TSLP promoter in an African descendent population of Colombia. *Frontiers in Immunology.* DOI 10.3389/conf.fimmu.2013.02.00010.
51. He JQ, Hallstrand TS, Knight D, Chan-Yeung M, Sandford A, Tripp B, et al. A thymic stromal lymphopoietin gene variant is associated with asthma and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Aug; 124(2): 222-9.
52. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, Kim HP, Lasky-Su J, Rafaels N, et al. TSLP polymorphisms are associated with asthma in a sex-specific fashion. *Allergy.* 2010 Dec; 65(12): 1566-75.