

## Inducción de células T reguladoras por estatinas: alternativa terapéutica para el control del asma extrínseca

### Induction of regulatory T cells by statins: alternative therapy for the control of extrinsic asthma

Yurany Blanquiceth M, MSc. Ana Lucía Rodríguez P, DSc. Carlos Julio Montoya G, DSc. Paula Andrea Velilla H

Grupo Inmunovirología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

---

#### RESUMEN

El asma bronquial extrínseca se origina por una reacción inmunológica de hipersensibilidad tipo I, desencadenada principalmente por alérgenos ambientales. Clásicamente, la respuesta inmune mediada por células T CD4<sup>+</sup> con perfil Th2 determina las principales características de esta enfermedad, con la infiltración de eosinófilos y basófilos que median la inflamación crónica de las vías aéreas. Se ha observado que las células T reguladoras pueden actuar como moduladores endógenos durante los procesos asmáticos, controlando la exacerbación de las crisis y disminuyendo el daño tisular. Aunque los glucocorticoides son el principal tratamiento para el asma, solo alivian temporalmente los síntomas y se asocian con efectos adversos y aparición de resistencia, lo cual ha incentivado el desarrollo de alternativas terapéuticas que modulen la respuesta inmune y controlen la inflamación crónica. Recientemente, se ha postulado que las estatinas podrían ser una alternativa promisoría para disminuir la respuesta inflamatoria y disminuir la morbilidad asociada a esta enfermedad, debido a su gran potencial inmunomodulador, entre los que se destaca la inducción de células T reguladoras.

**Palabras clave:** asma extrínseca, células T reguladoras, FOXP3, estatinas, inmunomodulación.

## ABSTRACT

Extrinsic asthma is caused by an immunological type I hypersensitivity reaction triggered mainly by environmental allergens. Usually, immune response mediated mainly by CD4 + T cells with Th2 profile determines the main features of extrinsic asthma, including infiltration of eosinophils and basophils that mediate chronic inflammation of the airways. It has been observed that regulatory T cells may act as endogenous modulators during asthmatic processes, controlling crisis exacerbation and decreasing tissue damage. Although glucocorticoids are the main treatment for asthma, these only relieve symptoms temporarily and are associated with adverse effects and development of resistance, which has encouraged the development of alternative therapies that modulate the immune response and control chronic inflammation. Recently, it has been postulated that statins may be a promising alternative to reduce the inflammatory response and decrease the morbidity associated with this disease, due to its great immunomodulator potential, especially in the induction of regulatory T cells.

**Keywords:** extrinsic asthma, regulatory T cells, FOXP3, statins, immunomodulation.

---

## INTRODUCCIÓN

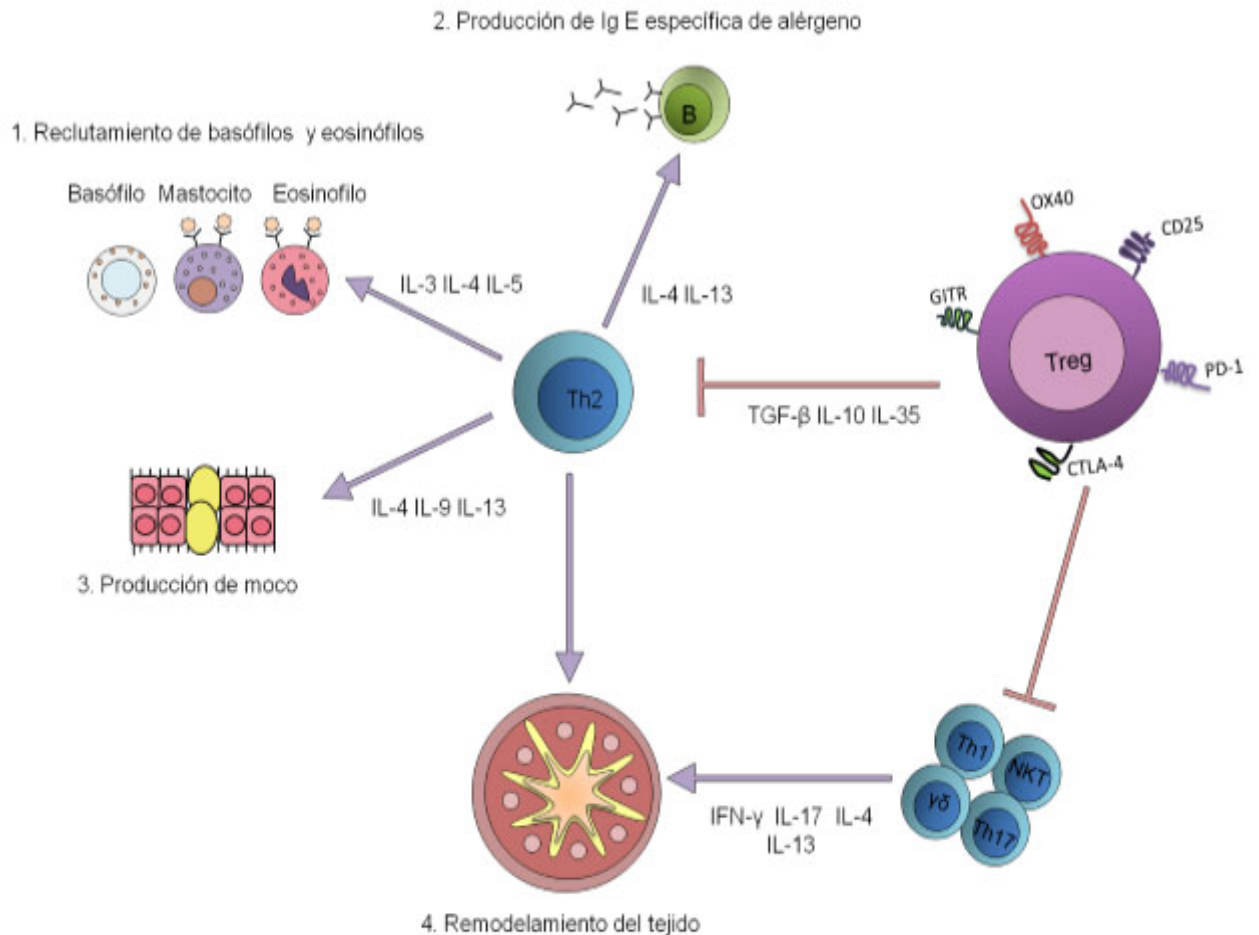
El asma bronquial extrínseca es una enfermedad inflamatoria crónica multifactorial considerada un problema de salud pública, ya que afecta alrededor de 334 millones de personas en todo el mundo, con un aumento considerable en la prevalencia en las últimas tres décadas, especialmente en los países occidentales.<sup>1</sup> Anualmente mueren en el mundo 250 000 personas por esta causa, y en América Latina, en particular, la prevalencia del asma varía del 5,7 % al 16,5 % en la población pediátrica, el grupo generacional más afectado.<sup>2</sup>

El asma es considerada una enfermedad heterogénea causada por múltiples factores, tanto ambientales como genéticos, por lo cual presenta una gran variabilidad en las manifestaciones clínicas, las alteraciones fisiopatológicas, así como en la respuesta al tratamiento.<sup>3</sup> Según el grupo "*Global strategy for asthma management and prevention*" (GINA), el asma se define como "un trastorno inflamatorio crónico de las vías aéreas en la que varios tipos de células y factores celulares contribuyen con la fisiopatología de la enfermedad".<sup>4</sup> La inflamación crónica está asociada con la hiperreactividad de las vías respiratorias que conduce a episodios recurrentes de sibilancias, dificultad para respirar y tos, especialmente en la noche o en la mañana; estos episodios se asocian generalmente a obstrucción variable del flujo aéreo, que aunque puede ser reversible de forma espontánea, en la mayoría de los casos requiere de tratamiento.<sup>5</sup>

Tradicionalmente, la inmunopatogénesis del asma (figura) se ha asociado con una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos del tipo Th2, específica contra un alérgeno ambiental y caracterizada por la producción de IL-4, IL-5 e IL-13. Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que otras subpoblaciones de células T CD4<sup>+</sup> como las Th1, Th17, células T CD8<sup>+</sup>, células NKT y células T gamma-delta también contribuyen con un ambiente inflamatorio que promueve la reactividad de

---

las vías aéreas y el remodelamiento bronquial en la fase crónica.<sup>6,7</sup> Asimismo, se han dilucidado varios mecanismos reparadores endógenos que ayudan a resolver o que limitan la excesiva respuesta inflamatoria del asma, como los desplegados por las células T reguladoras CD4<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> (Treg).<sup>8</sup> Esta característica en particular, las convierte en un blanco terapéutico promisorio para el control del asma.



**Fig. Patogénesis del asma y su modulación por células T reguladoras.** Las células T CD4<sup>+</sup> con perfil de diferenciación Th2 secretan citocinas que median el reclutamiento de basófilos y eosinófilos, e inducen la producción de IgE y de moco; en conjunto, estas citocinas desencadenan la hiperrespuesta y remodelamiento de las vías aéreas. Por otro lado, las células Treg a través de la producción de citocinas inmunomoduladoras como IL-10, TGF-β e IL-35, y de mecanismos de contacto mediados por las moléculas CTLA-4, PD-1, OX40 y GITR logran inhibir la activación de diferentes poblaciones celulares, limitando así la excesiva respuesta inflamatoria característica del asma. (Tomado y modificado de: Akdis C. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. Nat Med 2012;18(5): 736-47).<sup>51</sup>

A pesar de que los glucocorticoides (GC) constituyen la terapia de elección para el tratamiento del asma, alrededor del 5 % al 10 % de los pacientes con asma grave no responde a este tratamiento o desarrollan efectos secundarios.<sup>9</sup> Por esta razón, la búsqueda de alternativas terapéuticas de fácil administración, seguras y con potencial inmunomodulador constituye un tópico de interés. Un ejemplo de este tipo de alternativa son las estatinas, fármacos que debido a su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora podrían contribuir con el control de la

inflamación y la respuesta inmune exacerbada en diferentes contextos clínicos, como es el caso del asma, en el cual podrían controlar la hiperreactividad de las vías áreas.<sup>10</sup>

## ASMA BRONQUIAL EXTRÍNSECA: INMUNOPATOGENESIS

Este tipo de asma se origina por una reacción de hipersensibilidad tipo I, desencadenada principalmente por alérgenos ambientales derivados de granos de polen, ácaros del polvo doméstico, pelos y epitelio de mascotas, entre otros. La exposición al alérgeno desencadena una respuesta mediada por células T CD4<sup>+</sup> con perfil de diferenciación tipo Th2, la cual depende, no solo de la presentación antigénica por parte de las células dendríticas, sino de las exposiciones repetidas al alérgeno y la presencia de adyuvantes ambientales.<sup>11</sup>

Esta polarización de la respuesta inmune tipo Th2 determina las características fundamentales del asma, como la síntesis de IgE específica de alérgeno inducida por la IL-4 y la IL-13, y el reclutamiento y activación de eosinófilos y mastocitos dependientes de IL-5 e IL-9, respectivamente.<sup>12</sup> Esta IgE específica se une a los receptores Fc épsilon de alta afinidad (FcεRI), expresados en la superficie de los mastocitos presentes en la capa subepitelial de las vías aéreas. Después de una nueva exposición al mismo alérgeno, este se une a la IgE que se encuentra en la membrana de estas células e induce la degranulación y la producción de diversos mediadores inflamatorios, como la histamina, leucotrienos y citocinas, entre otros, responsables de la sintomatología del asma.<sup>7</sup>

La exposición recurrente a los alérgenos ambientales y el desencadenamiento de estos brotes inflamatorios posibilita el reclutamiento y activación de diferentes subpoblaciones celulares, lo que conduce a inflamación crónica y remodelamiento del tejido bronquial, que involucra cambios no solo en la pared de las vías respiratorias (aumento del músculo liso bronquial, edema, infiltración por células inflamatorias, hipertrofia glandular y depósito de tejido conectivo), sino también de la membrana basal reticular (aumento de fibronectina y colágeno) y una hiperplasia de las glándulas mucosas asociada con hipersecreción de moco. Estos eventos promueven la bronco-obstrucción y la hiperreactividad de las vías aéreas, que origina una mayor sensibilidad y reactividad a los estímulos y una pobre respuesta al tratamiento de corto término.<sup>13</sup>

Recientemente se ha sugerido que las células Treg representan uno de los mecanismos reparadores necesarios para controlar la activación y función de diferentes poblaciones celulares, así como el remodelamiento de las vías aéreas, la hipersecreción de moco y la síntesis de colágeno, eventos que de manera característica se observan durante la inflamación crónica del asma.

## CÉLULAS T REGULADORAS: UN MECANISMO ENDÓGENO PARA EL CONTROL DEL ASMA

Las células Treg constituyen una subpoblación de células T CD4<sup>+</sup> caracterizadas por inhibir potentemente, tanto *in vitro* como *in vivo*, la activación y expansión de diferentes poblaciones celulares; comprenden un grupo heterogéneo de subpoblaciones que se clasifican de acuerdo con su origen en células Treg tímicas (tTreg) y células Treg periféricas (pTreg).<sup>14</sup>

Las tTreg se diferencian en el timo a partir de células T precursoras inmaduras CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> y expresan de manera constitutiva altos niveles de la molécula CD25 (cadena alfa del receptor de la IL-2) y del factor de transcripción FOXP3 (factor de transcripción *forkhead* caja P3); este último se ha definido como una molécula de linaje esencial para su desarrollo y función.<sup>15</sup>

Las pTreg se diferencian en la periferia en presencia de dosis subóptimas de antígeno y de señales recibidas de la IL-2, el TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta) y del ácido retinoico, señales que inducen la expresión transitoria del factor de transcripción FOXP3 en las células T convencionales que adquiere un fenotipo regulador.<sup>16</sup> Adicionalmente, existen otras subpoblaciones de células Treg que, aunque no expresan FOXP3, se diferencian en los tejidos periféricos y modulan la respuesta inmune al producir IL-10 y TGF- $\beta$ , conocidas como células Tr1 y células Th3, respectivamente.<sup>17</sup>

El efecto protector de las células Treg en el asma ha sido dilucidado a través del modelo murino de asma inducido por ovoalbúmina (OVA). Kearly y colaboradores, a través de la transferencia *in vivo* de células Treg a ratones asmáticos, demostraron una reducción de los eventos inflamatorios.<sup>18</sup> Con otra estrategia experimental, esta vez eliminando *in vivo* las células T CD25<sup>+</sup> con anticuerpos anti-CD25, se observó un aumento en el reclutamiento de eosinófilos en fluidos de lavado bronco-alveolar de animales asmáticos, comparados con los animales control.<sup>19</sup>

Se han descrito algunos mecanismos a través de los cuales las células Treg disminuyen el grado de severidad del asma (figura). Entre ellos la producción de IL-35 que suprime la inflamación de las vías aéreas mediada por las células Th17.<sup>20</sup>

Asimismo, la molécula OX40, también conocida como CD134 (un miembro de la superfamilia de los receptores del TNF expresado en las células Treg), interactúa con OX40-ligando de los mastocitos e inhibe su degranulación.<sup>21</sup>

El receptor PD-1 (proteína de muerte celular programada 1) también ha demostrado ser importante para el control del asma, ya que su bloqueo *in vivo* está asociado con una menor expresión transcripcional de CTLA-4 (antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico) y FOXP3 en células Treg y un aumento concomitante de IL-4, IL-5 e IL-13 en el lavado bronco-alveolar.<sup>22</sup> La expresión de CTLA-4 también es importante para el control del asma, ya que la vacunación con DNA codificante para la molécula CTLA-4, en un modelo de asma inducido con OVA, evitó el desarrollo de hiperreactividad de las vías aéreas y la reducción de células Treg, lo que favorece la disminución de las concentraciones de IL-4, IL-5 y del reclutamiento de eosinófilos en lavado bronco-alveolar, así como de la IgE en suero.<sup>23</sup> A su vez, las células Treg Tr1 y Th3 también contribuyen al control del asma, inhibiendo la activación y diferenciación de las células T CD4<sup>+</sup> hacia un perfil Th2, a través de la secreción de citocinas inmunomoduladoras como TGF- $\beta$  y IL-10, o ambas.<sup>8</sup>

La importancia de las células Treg durante el asma también se infiere por las alteraciones encontradas en pacientes asmáticos, no solo en la frecuencia de estas células sino también en su fenotipo, función y capacidad migratoria. Por ejemplo, en niños asmáticos se ha demostrado una menor frecuencia de estas células en el espacio bronco-alveolar y una capacidad reducida para suprimir la respuesta Th2 comparada con los controles sanos.<sup>24</sup> Es posible que esta disminución en la frecuencia de células Treg en el sitio de la inflamación se deba a deficiencias en su respuesta quimiotáctica; Nguyen y col encontraron que las células Treg de pacientes asmáticos exhibían deficiencias en la respuesta quimiotáctica mediada por CCL1 (ligando 1 de quimioquina CC), en comparación con los controles sanos.<sup>25</sup>

Además de las alteraciones en su capacidad migratoria, estas células exhiben menor expresión de FOXP3, CTLA-4, GITR (factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides ) y CD95 (Fas, receptor de muerte), comparado con controles sanos, lo cual está asociado con la gravedad de la enfermedad.<sup>26</sup>

De otro lado, individuos con mutaciones en FOXP3 que causan defectos funcionales en las células Treg, no solo son más susceptibles a procesos autoinmunes sino también alérgicos.<sup>27</sup> Finalmente, el predominio de las células Th17 sobre las células Treg en sangre periférica se ha asociado con mayor gravedad del asma.<sup>28</sup> Es por esto que el impacto de las terapias debería concentrarse en las células Treg a través de la modulación, no sólo de su frecuencia, sino también de su función.

## **ESTATINAS: FÁRMACOS PROMISORIOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ASMA**

Recientemente se ha sugerido que las estatinas pueden modular los eventos inflamatorios que se presentan en la fisiopatología del asma; <sup>29-31</sup> aunque la información es limitada, constituyen una alternativa promisoriosa para el control de esta enfermedad. Tradicionalmente, estos fármacos han sido utilizados para reducir la frecuencia y gravedad de enfermedad cardio y cerebrovascular, por limitar la tasa de biosíntesis y reducir los niveles intracelulares de colesterol.<sup>32</sup> Este efecto es mediado por la inhibición competitiva de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A reductasa, la que es necesaria para la generación de L-mevalonato, precursor del colesterol y de compuestos isoprenoides.<sup>33</sup> Gran parte de los efectos benéficos de las estatinas se han atribuido no solo a su acción hipolipemiente, sino a la disminución de los compuestos isoprenoides no esteroideos,<sup>34</sup> como el farnesil pirofosfato (FPP) y el geranilgeranil pirofosfato (GGPP), moléculas clave para la prenilación postraduccional de proteínas como las pequeñas proteínas unidoras de GTP pertenecientes a las familias Ras, Rho y Rab, entre otras.<sup>35</sup> Estos efectos biológicos relacionados con la inhibición de compuestos isoprenoides son llamados comunmente "efectos pleiotrópicos", entre los que se destaca la reducción del daño oxidativo, la acción antitrombótica y la acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, de gran relevancia.<sup>36</sup>

Las estatinas ejercen su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio a través de diferentes mecanismos:

I) Interfieren con la activación de diferentes poblaciones de células T, y afectan, de forma dosis dependiente, la proliferación, la producción de citocinas como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 e IL-4, y la capacidad migratoria, por disminuir la expresión del factor nuclear NF- $\kappa$ B o aumentar la expresión de los supresores de señalización de citocinas 3 y 7 (SOCS-3 y SOCS-7). Todos estos efectos son mediados por la inhibición de la prenilación.<sup>37-40</sup>

II) Disminuyen la adhesión de leucocitos al endotelio y la coestimulación de los linfocitos T por las células presentadoras de antígeno, al interferir con la unión de LFA-1(antígeno asociado a la función linfocitaria) al ICAM-1(molécula de adhesión intercelular 1).<sup>41</sup>

III) Afectan la maduración de células presentadoras de antígeno como células dendríticas, al disminuir la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase II, de moléculas coestimuladoras (CD83, CD86, CD40), así como del receptor de quimiocinas CCR7.<sup>42</sup>



IV) Inducen células Treg,<sup>43</sup> lo que contribuye con la acción inmunomoduladora de estos fármacos, con lo que disminuye la intensidad y la magnitud de la respuesta inmune.

Así, las estatinas se pueden considerar reguladores sistémicos de la respuesta inmune y, por tanto, pueden ser una alternativa terapéutica para el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias crónicas, incluida el asma.

Se ha propuesto que la inducción de células Treg mediada por las estatinas podría deberse a su acción sobre varios blancos moleculares:

- a) inhiben la geranilgeranilación de STAT-3; por lo tanto, inhiben la vía de señalización de la IL-6, lo que favorece la transcripción de FOXP3 y la diferenciación hacia células Treg;<sup>44</sup>
- b) inhiben la expresión de Smad 6 y Smad 7, reguladores negativos de la señal del TGF- $\beta$  potenciando la señalización de TGF- $\beta$  en una forma dependiente de la geranilgeranilación, lo que promueve la expresión de FOXP3;<sup>45</sup>
- c) regulan negativamente la expresión de metiltransferasas de DNA, permitiendo la expresión del gen de FOXP3, y la diferenciación hacia células Treg.<sup>46</sup>

Adicionalmente, estudios previos de nuestro grupo han demostrado que las estatinas también modulan el fenotipo de las células Treg FOXP3+, e incrementan la frecuencia de Treg CTLA-4+ y GITR+ <sup>47</sup> este evento podría estar relacionado con el efecto que tienen estos fármacos en la expresión de FOXP3, un hallazgo importante que puede estar asociado con la capacidad funcional de esta población celular.

### **Efecto de las estatinas en el asma**

En modelos murinos de asma inducido por OVA, se ha observado que la administración de estatinas reduce los niveles en suero de IgE específica de OVA, disminuye la hiperreactividad de las vías respiratorias, la infiltración eosinofílica, la hiperplasia causada por la proliferación de las células del músculo liso y de los depósitos de colágeno, así como la resistencia de las vías respiratorias, lo que mejora la distensibilidad pulmonar.<sup>10,30,48-50</sup> En la tabla se destacan los principales efectos de estos fármacos y los posibles mecanismos asociados con el control del asma.

En conjunto, estas evidencias resaltan el potencial que existe en la modulación, tanto de la frecuencia como del fenotipo, de las células Treg a través de fármacos de espectro seguro como las estatinas, para reducir el ambiente inflamatorio y con ello de forma sostenida, los síntomas del asma.

**Tabla.** Principales efectos de las estatinas y posibles mecanismos asociados con el control del asma

ESTATINA	DOSIS	MODELO EXPERIMENTAL	EFEECTO	MECANISMO DE ACCIÓN	REF
Simvastatina Atorvastatina	40 mg/kg 10 mg/kg	Modelo murino de asma crónico	Disminución en el infiltrado de células inflamatorias	Bloqueo y disminución de moléculas de adhesión	30,50,52,53
Simvastatina Atorvastatina	40 mg/kg 10 mg/kg	Modelo murino de asma crónico	Disminución en la producción de citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 por linfocitos T CD4+	Inhibición en la vía de las MAP cinasas	52,53
Simvastatina	40 mg/kg	Modelo murino de asma crónico	Disminución en la expresión de moléculas coestimuladoras: CD40 en linfocitos B y CD 40 ligando en linfocitos	Inhibición de la vías MAP cinasas/NFκB	50
Simvastatina	5 μM/L	Modelo <i>in vitro</i>	Apoptosis de eosinófilos	Desconocido	54
Simvastatina	0.1-10 μM	Modelo <i>in vitro</i>	Inhibe la proliferación de las células del musculo liso de las vías respiratorias (hiperplasia)	Inhibición en la geranilgeranilización de la proteína RhoA, involucrada en la proliferación celular	29
Simvastatina Simvastatina Atorvastatina	5 mg/mL 40 mg/kg 10 mg/kg	Modelo murino de asma agudo.	Disminución en el número de células de Goblet en tejido pulmonar	Bloqueo de la proteína RhoA por inhibición de pequeñas proteínas unidoras de GTP	48,52

## CONSIDERACIONES FINALES

La alta prevalencia de enfermedades mediadas por mecanismos inmunes ha estimulado el desarrollo de alternativas de manipulación de este sistema, que permitan disminuir o evitar el daño tisular asociado con la inflamación crónica presente en esas enfermedades, en particular las autoinmunes y alérgicas. Este objetivo se ha logrado, pero solo parcialmente, debido a que compuestos como los GC y otros inmunosupresores tienen un perfil de seguridad muy estrecho. En consecuencia, se insiste en la necesidad de explorar otras alternativas de inmunomodulación que sean más seguras y mejor toleradas, o que se consideren más fisiológicas en el sentido de que actúan sobre blancos celulares específicos y moleculares directamente relacionados con el control de la respuesta inmune.

Las estatinas representan una terapia potencial, considerando que, entre sus múltiples efectos inmunomoduladores, promueven la diferenciación de células Treg y su función supresora, un blanco terapéutico para el control del asma. Estos efectos inmunomoduladores, sumado a su reconocida seguridad, bajo costo y fácil administración a amplios grupos poblacionales, convierten a las estatinas en una alternativa terapéutica promisoría para el tratamiento del asma, las posibilidades de implementar una terapia combinada que permita disminuir las altas dosis de glucocorticoides en pacientes con asma severa o en aquellos que se ven afectados por los efectos secundarios adversos de estos medicamentos.



## AGRADECIMIENTOS

A Colciencias proyecto N°. 111556933339 y a Estrategia de sostenibilidad 2014-2015, de la Universidad de Antioquia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Global Asthma Network. The Global Asthma Report. 2014. Auckland, New Zealand 2014.
2. Río-Navarro Blanca E, Hidalgo-Castro EM, Sienna-Monge Juan JL. Asma. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2009 Feb;66(1):3-33.
3. Madore AM, Laprise C. Immunological and genetic aspects of asthma and allergy. J Asthma Allergy. 2010;3:107-121.
4. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J. 2008;31(1):143-178.
5. Kim YM, Kim YS, Jeon SG, Kim YK. Immunopathogenesis of allergic asthma: more than the th2 hypothesis. Allergy Asthma Immunol Res. 2013;5(4):189-196.
6. Urboniene D, Babusyte A, Lötvald J, Sakalauskas R, Sitkauskiene B. Distribution of  $\gamma\delta$  and other T-lymphocyte subsets in patients with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Respir Med. 2013;107(3):413-423.
7. Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. Mutat Res. 2010;690(1-2):24-39.
8. Burchell JT, Strickland DH, Stumbles PA. The role of dendritic cells and regulatory T cells in the regulation of allergic asthma. Pharmacol Ther. 2010;125(1):1-10.
9. Durham A, Adcock IM, Tliba O. Steroid resistance in severe asthma: current mechanisms and future treatment. *Curr Pharm Des.* 2011;17(7):674-684.
10. Liu JN, Suh DH, Yang EM, Lee SI, Park HS, Shin YS. Attenuation of airway inflammation by simvastatin and the implications for asthma treatment: is the jury still out? *Exp Mol Med.* 2014;46:e113.
11. Yoo Y, Perzanowski MS. Allergic sensitization and the environment: latest update. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(10):465.
12. Holgate ST, Polosa R. Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(3):218-230.
13. Hew M, Chung KF. Corticosteroid insensitivity in severe asthma: significance, mechanisms and aetiology. *Intern Med J.* 2010;40(5):323-334.
14. Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol.* 2013;14(4):307-308.

15. González JL, Duque V, Velásquez-Lopera M. FOXP3: Controlador maestro de la generación y función de las células reguladoras naturales. *Inmunología*;2010;29:74-84.
16. Yadav M, Stephan S, Bluestone JA. Peripherally induced tregs - role in immune homeostasis and autoimmunity. *Front Immunol*. 2013;4:232.
17. Haque M, Fino K, Lei F, Xiong X, Song J. Utilizing regulatory T cells against rheumatoid arthritis. *Front Oncol*. 2014;4:209.
18. Kearley J, Barker JE, Robinson DS, Lloyd CM. Resolution of airway inflammation and hyperreactivity after in vivo transfer of CD4+CD25+ regulatory T cells is interleukin 10 dependent. *J Exp Med*. 2005;202(11):1539-1547.
19. Boudousquié C, Pellaton C, Barbier N, Spertini F. CD4+CD25+ T cell depletion impairs tolerance induction in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1415-1426.
20. Whitehead GS, Wilson RH, Nakano K, Burch LH, Nakano H, Cook DN. IL-35 production by inducible costimulator (ICOS)-positive regulatory T cells reverses established IL-17-dependent allergic airways disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(1):207-215.
21. Gri G, Piconese S, Frossi B, et al. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress mast cell degranulation and allergic responses through OX40-OX40L interaction. *Immunity*. Nov. 2008;29(5):771-781.
22. McGee HS, Yagita H, Shao Z, Agrawal DK. Programmed Death-1 antibody blocks therapeutic effects of T-regulatory cells in cockroach antigen-induced allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Oct. 2010;43(4):432-442.
23. Zhang F, Huang G, Hu B, Song Y, Shi Y. Induction of immune tolerance in asthmatic mice by vaccination with DNA encoding an allergen-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 combination. *Clin Vaccine Immunol*. May. 2011;18(5):807-814.
24. Holgate ST. Pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy*. Jun. 2008;38(6):872-897.
25. Nguyen KD, Vanichsarn C, Fohner A, Nadeau KC. Selective deregulation in chemokine signaling pathways of CD4+CD25(hi)CD127(lo)/(-) regulatory T cells in human allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. Apr. 2009;123(4):933-939.e910.
26. Pietruczuk M, Eusebio M, Kraszula L, Kupczyk M, Kuna P. Phenotypic characterization of ex vivo CD4+CD25highCD127low immune regulatory T cells in allergic asthma: pathogenesis relevance of their FoxP3, GITR, CTLA-4 and FAS expressions. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2012 Oct-Dec. 2012;26(4):627-639.
27. Chatila TA. Role of regulatory T cells in human diseases. *J Allergy Clin Immunol*. Nov. 2005;116(5):949-959;quiz 960.
28. Shi YH, Shi GC, Wan HY, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma. *Chin Med J (Engl)*. Jul. 2011;124(13):1951-1956.

29. Takeda N, Kondo M, Ito S, Ito Y, Shimokata K, Kume H. Role of RhoA inactivation in reduced cell proliferation of human airway smooth muscle by simvastatin. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Dec. 2006;35(6):722-729.
30. Zeki AA, Franzi L, Last J, Kenyon NJ. Simvastatin inhibits airway hyperreactivity: implications for the mevalonate pathway and beyond. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 2009;180(8):731-740.
31. Ahmad T, Mabalirajan U, Sharma A, et al. Simvastatin improves epithelial dysfunction and airway hyperresponsiveness: from asymmetric dimethyl-arginine to asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Apr. 2011;44(4):531-539.
32. Group HPSC. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. Jul. 2002;360(9326):7-22.
33. Endo A. The origin of the statins. 2004. *Atheroscler Suppl*. Oct. 2004;5(3):125-130.
34. Sparrow CP, Burton CA, Hernandez M, et al. Simvastatin has anti-inflammatory and antiatherosclerotic activities independent of plasma cholesterol lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Jan. 2001;21(1):115-121.
35. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89-118.
36. Profumo E, Buttari B, Saso L, Rigano R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Curr Top Med Chem*. 2014;14(22):2542-2551.
37. Zhang J, Osawa S, Takayanagi Y, et al. Statins directly suppress cytokine production in murine intraepithelial lymphocytes. *Cytokine*. Feb. 2013;61(2):540-545.
38. Greenwood J, Walters CE, Pryce G, et al. Lovastatin inhibits brain endothelial cell Rho-mediated lymphocyte migration and attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. *FASEB J*. May. 2003;17(8):905-907.
39. Zelvyte I, Dominaitiene R, Crisby M, Janciauskiene S. Modulation of inflammatory mediators and PPARgamma and NFkappaB expression by pravastatin in response to lipoproteins in human monocytes in vitro. *Pharmacol Res*. Feb. 2002;45(2):147-154.
40. Huang KC, Chen CW, Chen JC, Lin WW. Statins induce suppressor of cytokine signaling-3 in macrophages. *FEBS Lett*. Dec. 2003;555(2):385-389.
41. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med*. Jun. 2001;7(6):687-692.
42. Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for atherosclerosis. *Atherosclerosis*. Jan. 2004;172(1):85-93.
43. Forero-Peña DA, Gutierrez FR. Statins as modulators of regulatory T-cell biology. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:167086.

44. Jougasaki M, Ichiki T, Takenoshita Y, Setoguchi M. Statins suppress interleukin-6-induced monocyte chemo-attractant protein-1 by inhibiting Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways in human vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*. Mar. 2010;159(6):1294-1303.
45. Kim YC, Kim KK, Shevach EM. Simvastatin induces Foxp3+ T regulatory cells by modulation of transforming growth factor-beta signal transduction. *Immunology*. Aug. 2010;130(4):484-493.
46. Kodach LL, Jacobs RJ, Voorneveld PW, et al. Statins augment the chemosensitivity of colorectal cancer cells inducing epigenetic reprogramming and reducing colorectal cancer cell 'stemness' via the bone morphogenetic protein pathway. *Gut*. Nov. 2011;60(11):1544-1553.
47. Rodríguez-Perea AL, Montoya CJ, Olek S, Chougnet CA, Velilla PA. Statins Increase the Frequency of Circulating CD4(+)FOXP3(+) Regulatory T Cells in Healthy Individuals. *J Immunol Res*. 2015;2015:762506.
48. Xu L, Dong XW, Shen LL, et al. Simvastatin delivery via inhalation attenuates airway inflammation in a murine model of asthma. *Int Immunopharmacol*. Apr. 2012;12(4):556-564.
49. Zeki AA, Bratt JM, Rabowsky M, Last JA, Kenyon NJ. Simvastatin inhibits goblet cell hyperplasia and lung arginase in a mouse model of allergic asthma: a novel treatment for airway remodeling? *Transl Res*. Dec. 2010;156(6):335-349.
50. Kim DY, Ryu SY, Lim JE, Lee YS, Ro JY. Anti-inflammatory mechanism of simvastatin in mouse allergic asthma model. *Eur J Pharmacol*. Feb. 2007;557(1):76-86.
51. Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nat Med*. May. 2012;18(5):736-749.
52. Fırıncı F, Karaman M, Cilaker-Mıcılı S, Bağrıyanık A, Uzuner N, Karaman O. The effect of atorvastatin on lung histopathology in a murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(4):355-361.
53. McKay A, Leung BP, McInnes IB, Thomson NC, Liew FY. A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J Immunol*. Mar. 2004;172(5):2903-2908.
54. Luo FM, Liu CT, Li SQ, Wang ZL. [Simvastatin induces eosinophil apoptosis in vitro]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. May. 2005;28(5):320-323.

Recibido: enero 6, 2015.

Aceptado: marzo 13, 2015.

*Prof. Paula Andrea Velilla*. Grupo Inmunovirología. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Calle 70 No. 52-21, Medellín, Colombia.  
E-mail: paula.velilla@udea.edu.co