

# 15

## CITOQUINAS

Julio César Orrego A.  
Universidad de Antioquia

### Abreviaturas usadas en este capítulo:

|                |                                                            |                |                                                                                    |
|----------------|------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACTH:</b>   | Hormona adrenocorticotrópica                               | <b>MIP:</b>    | Proteína inhibitoria del macrófago                                                 |
| <b>CMH:</b>    | Complejo mayor de histocompatibilidad                      | <b>NAP-2:</b>  | Péptido activador de neutrófilos 2                                                 |
| <b>CNTF:</b>   | Factor neurotrófico ciliar                                 | <b>NGF:</b>    | Factor de crecimiento neuronal                                                     |
| <b>CSF:</b>    | Factor estimulador de colonias                             | <b>NF-κB:</b>  | Factor nuclear asociado a la cadena kappa del linfocito B                          |
| <b>EPO:</b>    | Eritropoyetina                                             | <b>NK:</b>     | Asesinas naturales                                                                 |
| <b>GH:</b>     | Hormona gonadotropina                                      | <b>OSM:</b>    | Oncostatina M                                                                      |
| <b>ICAM:</b>   | Molécula de adhesión intercelular                          | <b>PDGF:</b>   | Factor de crecimiento derivado de plaquetas                                        |
| <b>IFN:</b>    | Interferón                                                 | <b>PHA:</b>    | Fito hemato aglutinina                                                             |
| <b>Ig:</b>     | Inmunoglobulina                                            | <b>PKA:</b>    | Proteína quinasa A                                                                 |
| <b>IL:</b>     | Interleuquina                                              | <b>PRL:</b>    | Hormona prolactina                                                                 |
| <b>ILGF:</b>   | Factor de crecimiento similar a la insulina                | <b>RANTES:</b> | Quimoquina regulada por activación, expresada y secretada normalmente en células T |
| <b>IL-1ra:</b> | Antagonista del receptor de IL-1                           | <b>RIP:</b>    | Proteína de interacción con el receptor                                            |
| <b>IRAK:</b>   | Quinasa asociada al receptor de IL-1                       | <b>TGF:</b>    | Factor transformante del crecimiento                                               |
| <b>JAK:</b>    | Quinasas de la familia Janus                               | <b>TNF:</b>    | Factor de necrosis tumoral                                                         |
| <b>FGF:</b>    | Factor de crecimiento de fibroblastos                      | <b>TRADD:</b>  | Proteína de muerte asociada a TNF-R1                                               |
| <b>G-CSF:</b>  | Factor estimulador de colonias de granulocitos             | <b>Tyk:</b>    | Tirosina quinasa                                                                   |
| <b>GM-CSF:</b> | Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos | <b>STAT:</b>   | Traductores de señal y activadores de transcripción                                |
| <b>kDa:</b>    | Kilodalton                                                 | <b>VIH:</b>    | Virus de inmunodeficiencia humana                                                  |
| <b>LAP:</b>    | Péptido asociado a latencia                                |                |                                                                                    |
| <b>LIF:</b>    | Factor inhibidor de leucemias                              |                |                                                                                    |
| <b>M-CSF:</b>  | Factor estimulador de colonias de monocitos                |                |                                                                                    |
| <b>MIF:</b>    | Factor inhibitorio de migración                            |                |                                                                                    |

## INTRODUCCIÓN

El funcionamiento adecuado de un sistema necesita de una comunicación efectiva entre las diferentes partes que lo componen; para ello cada sistema dispone de fuentes emisoras de estímulos o señales que viajan a través de un espacio (medio) y actúan en un receptor que recibe y amplifica la señal. Esta recepción del estímulo generalmente produce una respuesta, la cual puede afectar una célula, un tejido o incluso todo el organismo. Esta comunicación entre las células puede establecerse mediante la interacción física, utilizando moléculas ubicadas en su superficie, o por medio de sustancias que son secretadas para actuar en su entorno, o a distancia. El ser humano cuenta con diferentes sistemas de comunicación que le permiten una relación tanto con su medio ambiente externo como entre los diferentes sistemas y células que lo componen; ejemplos de estos sistemas de comunicación son: el sistema nervioso, que comunica estímulos externos e internos por medio de señales eléctricas y químicas (neurotransmisores), el sistema endocrino que regula el funcionamiento corporal por medio de hormonas producidas en diferentes glándulas del organismo y el sistema inmune, en el cual muchas de las respuestas fisiológicas dependen de la producción y acción de moléculas solubles dentro de las cuales las citoquinas tienen un papel preponderante. Una macromolécula de comunicación intercelular que es capaz de influenciar el comportamiento biológico de otra célula, se podría considerar como una citoquina. Esta aproximación a su definición busca centrar el papel de comunicación y regulación que poseen un sinnúmero de sustancias así denominadas.

Este capítulo pretende ilustrar las características, funciones y aplicaciones clínicas más importantes de las citoquinas implicadas en la respuesta inmune.

## DEFINICIÓN

El término citoquina está compuesto etimológicamente por la raíz "cito" que significa célula y "kinin" que es una raíz utilizada para denominar hormonas y especialmente hormonas peptídicas (por ejemplo: bradicinina). Las citoquinas son un grupo de proteínas reguladoras y de comunicación intercelular de bajo peso molecular secretadas a concentraciones pico y nanomolares por los leucocitos y otras células del organismo en respuesta a diferentes estímulos, tanto endógenos como exógenos. Se debe tener en cuenta que muchas de estas citoquinas logran su efecto en la medida que se unen a su receptor en la membrana celular.

El término citoquina ha evolucionado desde el conocimiento de sustancias de comunicación producidas por grupos celulares específicos, hasta un concepto más global que incluye todas las células. La primera definición de citoquina fue realizada en 1974 por S. Cohen y colaboradores quienes a partir del término de linfoquina definieron citoquina como un mediador más general que no estaba restringido a la producción exclusiva por los linfocitos y por lo tanto participaba en varios aspectos en la respuesta inmune del hospedero. Lo anterior, condujo a que se utilizaran diferentes denominaciones de citoquinas de acuerdo a la fuente celular que las produce; éste es el caso de las interleuquinas (producidas por los leucocitos), las monoquinas (producidas por los monocitos) y las linfoquinas (producidas por los linfocitos). Sin embargo, estas definiciones siguen siendo limitadas, pues las citoquinas participan en procesos diferentes a la respuesta inmune tales como la angiogénesis, la reparación de heridas, el control de la apoptosis, la hematopoyesis y el control neuroendocrino, entre muchos otros.

## HISTORIA

Los primeros en sugerir que factores solubles derivados de células podrían mediar actividades biológicas fueron Rich y Lewis en 1932, quienes mostraron que la migración de los neutrófilos y macrófagos era inhibida por cultivos tisulares sensibilizados con tuberculina. El primer factor soluble aislado fue el IFN- $\alpha$  en 1957, a partir de cultivos celulares, por Isaacs y Lindermann. Esta proteína fue obtenida de las membranas corioalantoideas de un pollo infectado por un virus como una sustancia que "interfería" con la replicación viral. Mas adelante, el primer mediador derivado de linfocitos fue el IFN- $\gamma$  que se describió en 1965 luego que Wheelock obtuviera una sustancia producida por los linfocitos después de la estimulación con PHA.

Para muchos inmunólogos la primera linfoquina en ser identificada la constituyó el MIF, citoquina recuperada de los sobrenadantes de los linfocitos activados por antígenos, la cual tenía como efecto inhibir el movimiento de los macrófagos *in vitro*. Esta linfoquina fue identificada simultáneamente en 1966 por John David y Barry Bloom en laboratorios diferentes. El siguiente factor derivado de los linfocitos en ser caracterizado fue la linfoxina por Nancy Ruddle y Byron Waksman en 1969. Posteriormente, estos factores fueron denominados de acuerdo a la célula que los producía en cultivo. Sin embargo, el conocimiento de que otras células diferentes a las del sistema inmune podían producir estas sustancias hizo necesario la creación del término citoquina que describe globalmente estas sustancias, independiente de las células que la produzcan.

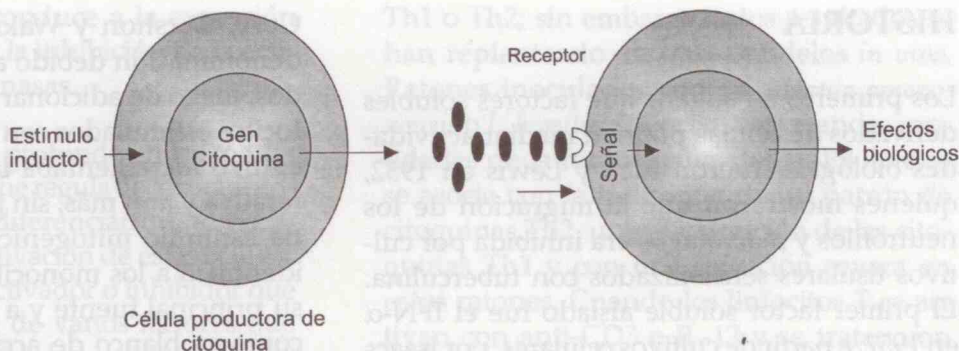
Tal vez la historia que mejor ilustra el desarrollo de la investigación de las citoquinas es la de IL-1; su nombre original fue factor de activación de los linfocitos, acuñado en 1971 por

Gery, Gershon y Waksman. Se adoptó esta denominación debido a los resultados obtenidos, luego de adicionar glóbulos blancos a linfocitos estimulados con PHA y ver que este cocultivo incrementaba la respuesta linfoproliferativa y aún más, sin presencia de PHA existía estímulo mitogénico en los linfocitos. Se identificó a los monocitos - macrófagos como su principal fuente y a los linfocitos maduros como su blanco de acción. De esta forma, se identificó el primer factor soluble no derivado de linfocitos y dió pie para que Cohen en 1974 propusiera el nombre de citoquinas a estos mediadores.

Más adelante, se desarrollaron estudios con el fin de encontrar los estímulos que promovían la producción de esta citoquina y se encontraron otras células con potencial de producirla como los linfocitos B y las células dendríticas, sus efectos fueron estudiados y se describió su efecto de pirógeno endógeno. Concomitantemente, se realizaron los acercamientos para describir sus propiedades biofísicas. En 1984 se logró clonar la IL-1 $\alpha$  con lo cual no solo el estudio funcional en cultivos y animales de laboratorio enriqueció el conocimiento de estas proteínas, sino que gracias a los desarrollos de la biología molecular se pudieron establecer sus diferencias estructurales, su interacción con las células blanco, los efectos de su ausencia o de mutaciones, usando animales de experimentación, entre muchos otros estudios.

Para 1978, la cantidad de epónimos dados a las citoquinas, de acuerdo a sus funciones, creó la necesidad de establecer la nomenclatura que conocemos, y fue en el segundo encuentro internacional de trabajo en linfoquinas en el que se adoptó una clasificación neutral por enumeración y por la cual Werner Paetkau le otorgó al factor de activación de los linfocitos el nombre de IL-1 y al factor de crecimiento de linfocitos el nombre de IL-2. Hoy en día, co-

nocemos la estructura y función de más de cien de estas moléculas y disponemos de ellas de forma recombinante, lo cual nos ha permitido diseccionar y comprender muchas interacciones celulares del sistema inmune y de este sistema con el resto del ser humano.



**Figura 1. Resumen del mecanismo básico de acción de las citoquinas.** El efecto de un estímulo exógeno o endógeno sobre una célula produce las señales necesarias para la síntesis de una o más citoquinas; cada citoquina producida puede actuar sobre su receptor específico ubicado en otras células induciendo diferentes efectos biológicos en ellas.

## PROPIEDADES DE LAS CITOQUINAS Y SUS RECEPTORES

Las citoquinas se unen a receptores específicos sobre la membrana de la célula blanco y desencadenan la transducción de señales que llevan generalmente a la expresión génica o a la proliferación de estas células (Figura 1). Dos excepciones a esta regla la constituyen las quimioquinas que producen una reorganización del citoesqueleto y la migración celular y el TNF que induce muerte celular, sin la necesidad de inducir la síntesis de nuevas proteínas.

La susceptibilidad de la célula para responder a determinada citoquina depende de la presencia de los receptores específicos en la membrana celular. Las citoquinas poseen una afinidad alta en la unión con su receptor específico, con una constante de disociación que varía entre  $10^{-10}$  y  $10^{-12}$  M, afinidad que es mayor al compararla con la observada entre los antígenos y anticuerpos, la cual oscila entre  $10^{-7}$  y  $10^{-11}$  M. Como consecuencia de esta característica, se necesitan cantidades muy pequeñas de citoquinas para ocupar los receptores y producir efectos biológicos; además, la mayoría de células expresa un bajo número de receptores

para citoquinas (del orden de 100 a 1000 receptores por célula) en la membrana, los cuales son suficientes para desencadenar respuestas en la célula blanco.

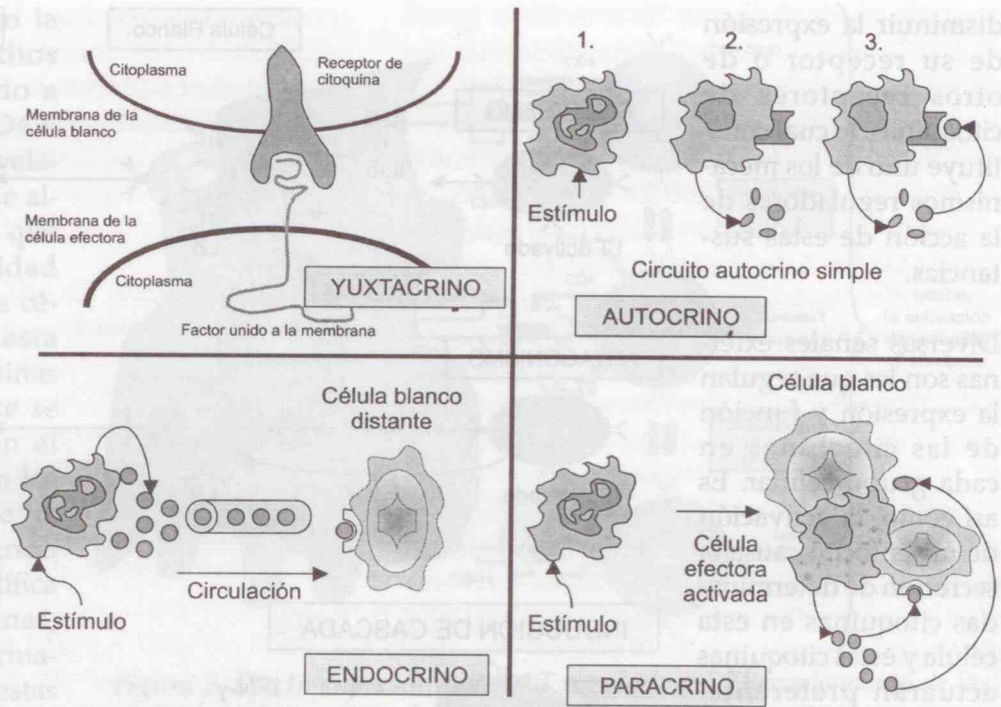
La secreción de las citoquinas es un acontecimiento breve y autolimitado; en general, estas sustancias no se almacenan como moléculas preformadas y su síntesis se inicia con una transcripción génica transitoria que resulta de la activación de una célula. La mayoría de los RNAm producidos a partir de la transcripción de los genes que codifican para las citoquinas son inestables y algunos de estos son degradados por controles postranscripcionales, esto conduce a una expresión relativamente corta de las citoquinas y por lo tanto su acción es transitoria. Una vez sintetizadas, las citoquinas se secretan rápidamente, dando lugar a un pico de liberación en el momento que son necesarias.

El radio de acción de las citoquinas es corto y generalmente su acción es autocrina (acción sobre la misma célula que la produce), yuxtacrina (acción sobre una célula vecina mediante la expresión en membrana de la citoquina) o paracrina (acción sobre una célula vecina al liberarse en forma soluble). Algunas de las

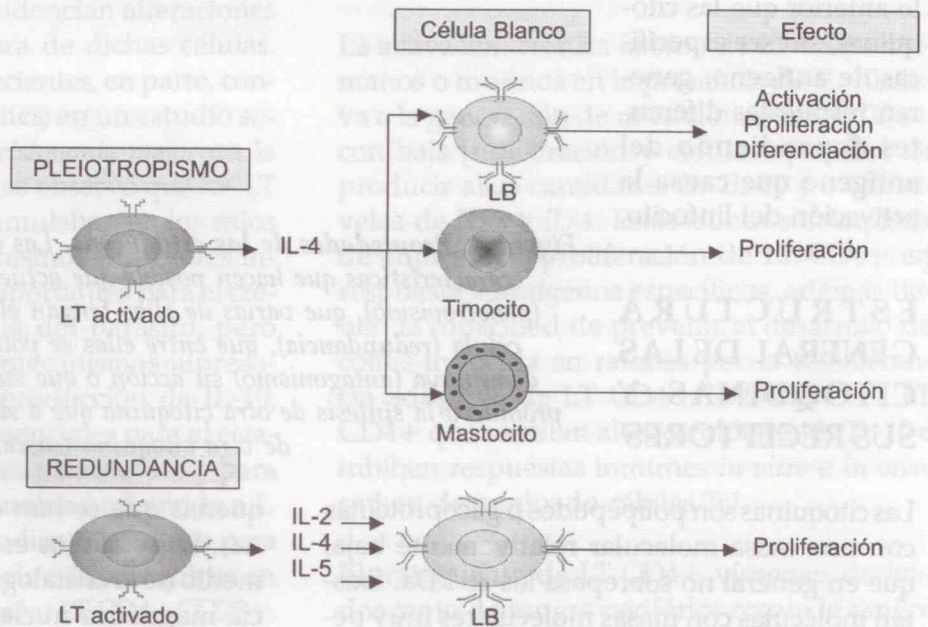
citoquinas pueden actuar a distancia con un efecto endocrino (acción sobre una célula distante) generalmente por secreción en la circulación sanguínea (Figura 2).

Una citoquina puede actuar sobre diferentes tipos celulares, a lo que se le denomina pleiotropismo; a su vez, una citoquina puede actuar sinérgicamente (potenciando) o antagónicamente (inhibiendo) la acción o el efecto de otra citoquina.

Varias citoquinas pueden actuar de forma redundante, al causar el mismo efecto sobre una célula. Los genes activados y expresados, luego de la acción de una citoquina sobre una célula, pueden ser genes de citoquinas y estas citoquinas a su vez activan genes de citoquinas en otras células, lo que genera un efecto en cascada (Figura 3). La acción de una citoquina puede incrementar o



**Figura 2. Diferentes modos de acción de una citoquina dependiendo sobre la célula y la forma en que actúe.** Una citoquina puede actuar sobre la célula que la produce, sobre una célula vecina (de forma soluble o actuando unida a la membrana) o sobre una célula a distancia; estos diferentes efectos se denominan autocrino, paracrino, yuxtacrino o endocrino respectivamente.

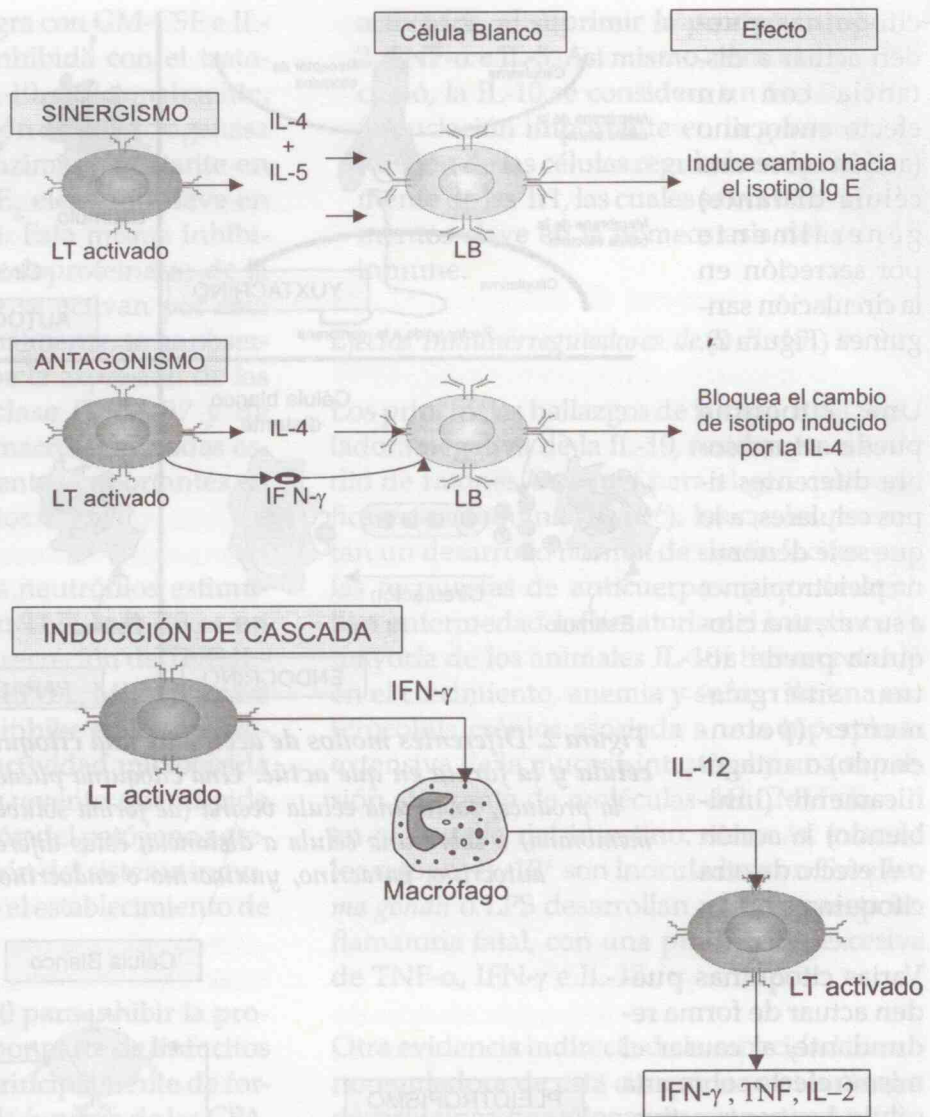


disminuir la expresión de su receptor o de otros receptores de citoquinas, lo cual constituye uno de los mecanismos reguladores de la acción de estas sustancias.

Diversas señales externas son las que regulan la expresión y función de las citoquinas en cada grupo celular. Es así como, la activación de un linfocito causa la secreción de determinadas citoquinas en esta célula y estas citoquinas actuarán preferentemente en células vecinas o sobre la misma célula que la produjo, mediante la interacción con sus receptores específicos (Figura 4). Es por lo anterior que las citoquinas, sin ser específicas de antígeno, generan respuestas diferentes dependiendo del antígeno que causa la activación del linfocito.

## ESTRUCTURA GENERAL DE LAS CITOQUINAS Y SUS RECEPTORES

Las citoquinas son polipéptidos o glicoproteínas con una masa molecular relativamente baja, que en general no sobrepasa los 30 kDa. Existen moléculas con masas moleculares muy pe-



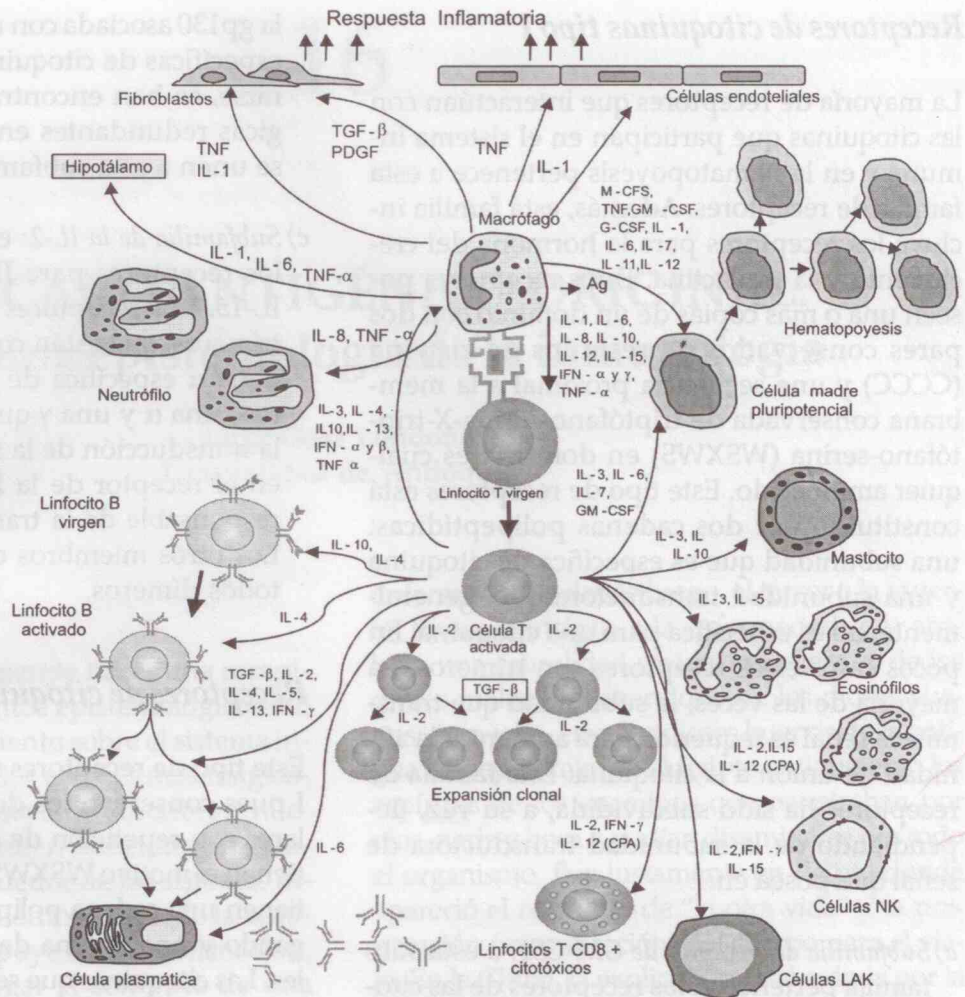
**Figura 3. Propiedades de las citoquinas.** Las citoquinas poseen diferentes características que hacen posible que actúen sobre varias células (pleiotropismo), que varias de ellas tengan el mismo efecto sobre una célula (redundancia), que entre ellas se potencie (sinergismo) o se disminuya (antagonismo) su acción o que su acción sobre una célula promueva la síntesis de otra citoquina que a su vez promueva la síntesis de otra citoquina (cascada).

queñas que se han denominado minicitoquinas. Los estudios estructurales realizados por medio de la cristalografía de rayos X y resonancia magnética nuclear muestran que las cito-

quinas pueden adoptar las siguientes estructuras:

1. Cuatro hélices largas compactas: G-CSF, LIF, CNTF, IL-6, IL-11, OSM, EPO, GH, PRL, IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ .
2. Cuatro hélices cortas compactas: Interleuquinas 2, 3, 4, 5, 7, 9 y 13, GM-CSF y M-CSF.
3. Cuatro hélices dimericas compactas: IFN- $\alpha$ , IL-10.
4. Láminas  $\beta$  plegadas triples: FGF, IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .
5. Láminas  $\beta$  en sandwich: TNF.
6. Láminas  $\beta$ , similar al factor de crecimiento epidérmico: TGF- $\alpha$ .
7.  $\beta$ -cisteína con nudos de dimerización: NGF, PDGF, TGF- $\beta$ 2.
8. Alfa beta: IL-8, RANTES, NAP-2.

Estudios cristalográficos y estructurales revisten importancia para usar las citoquinas o su estructura como blanco terapéutico. Además, permite prever homologías no solo en secuencia, sino en dominios y regiones estructurales que pueden predecir funciones comunes o diferentes entre citoquinas. Por otra



**Figura 4. Visualización global de la red de citoquinas que actúan en el sistema inmune.** Las citoquinas se constituyen en uno de los sistemas de comunicación intercelular más importante del sistema inmune. La presentación antigénica y la subsecuente activación de los linfocitos son el núcleo central de la producción de citoquinas, necesaria para una respuesta inmune eficaz.

parte, ya se conocen proteínas que potencialmente pueden relacionarse con diferentes citoquinas.

Para ejercer su acción, las citoquinas actúan sobre receptores, ubicados en diferentes tipos celulares, los cuales han sido clasificados en 5 grupos diferentes, de acuerdo a su estructura química:

## Receptores de citoquinas tipo I

La mayoría de receptores que interactúan con las citoquinas que participan en el sistema inmune y en la hematopoyesis pertenece a esta familia de receptores. Además, esta familia incluye los receptores para la hormona del crecimiento y la prolactina. Estos receptores poseen una o más copias de un dominio con dos pares conservados de residuos de cisteína (CCCC) y una secuencia proximal a la membrana conservada de triptófano-serina-X-triptófano-serina (WSXWS) en donde X es cualquier aminoácido. Este tipo de receptores está constituido por dos cadenas polipeptídicas: una subunidad que es específica de citoquina y una subunidad transductora que, generalmente, no es específica para una citoquina. En pocos casos estos receptores son trímeros. La mayoría de las veces, la subunidad que transmite la señal es requerida para aumentar la afinidad de unión a la citoquina. Esta familia de receptores ha sido subdividida, a su vez, dependiendo de la subunidad transductora de señal que posea en:

- a) *Subfamilia del receptor de GM-CSF*: a esta subfamilia pertenecen los receptores de las citoquinas IL-3, IL-5 y GM-CSF. La subunidad  $\beta$  del receptor es compartida por estos receptores y esta posee baja afinidad de unión y es la encargada de transmitir la señal. La afinidad del receptor aumenta cuando se establece el dímero con la subunidad específica. Por lo anterior, se ha encontrado que existe antagonismo entre la IL-3 y el GM-SCF porque compiten por la subunidad común, es de anotar además, que estas citoquinas ejercen funciones redundantes.
- b) *Subfamilia del receptor de la IL-6*: esta subfamilia incluye los receptores de las citoquinas IL-6, IL-11, IL-12, LIF, OSM y CNTF. En este caso, la subunidad transductora común es

la gp130 asociada con una o dos subunidades específicas de citoquinas. Como es de esperarse, se han encontrado actividades biológicas redundantes entre las citoquinas que se unen a esta subfamilia de receptores.

- c) *Subfamilia de la IL-2*: esta subfamilia incluye los receptores para IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, e IL-15. Los receptores para IL-2 e IL-15 son trímeros, que están constituidos por una cadena  $\alpha$  específica de citoquina y dos cadenas, una  $\alpha$  y una  $\gamma$  que son responsables de la transducción de la señal. Específicamente en el receptor de la IL-2, la cadena  $\gamma$  es la responsable de la transducción de la señal. Los otros miembros de esta subfamilia son todos dímeros.

## Receptores de citoquinas tipo II

Este tipo de receptores son similares a los tipo I pues conservan los dos dominios extracelulares con repetición de cisteínas, pero no contienen el motivo WSXWS. Estos receptores contienen una cadena polipeptídica de unión al ligando y una cadena de transducción de señales. Las citoquinas que se unen a esta subfamilia la constituyen los interferones  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y la IL-10.

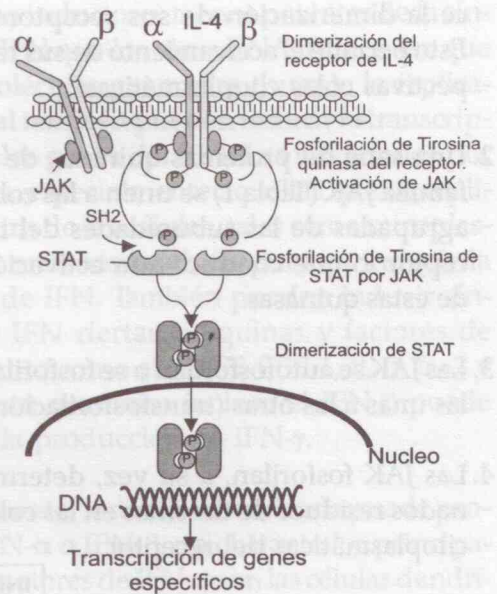
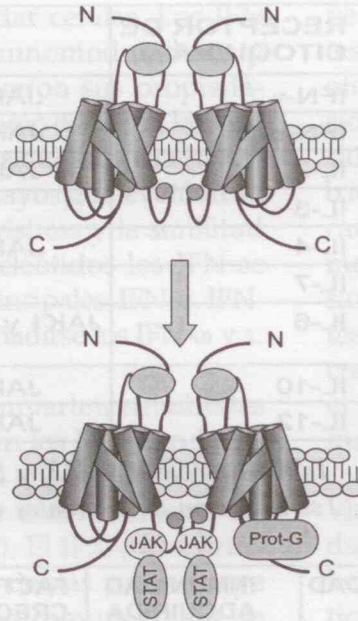
## Receptores de la familia del TNF

Esta familia de glicoproteínas transmembrana incluye el receptor TNFI de 55 kDa y el TNFII de 75 kDa, así como el CD40 y la molécula Fas. Ellos tienen repeticiones ricas en cisteínas de aproximadamente 40 aminoácidos en la región extracelular aminoterminal. Al unirse al ligando, estos receptores activan proteínas intracelulares asociadas que estimulan la expresión génica, inducen la apoptosis o desencadenan ambos fenómenos. A esta familia se unen citoquinas como TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  y el NGF.



**Receptores de la super-familia de las inmunoglobulinas**

Estos receptores se caracterizan porque poseen uno o más dominios tipo Ig, que son regiones de 70 a 110 residuos de aminoácidos homólogos con los dominios variables o constantes de las inmunoglobulinas. Ejemplos de estas moléculas son los receptores utilizados por la IL-1 y el M-CSF.



**Figura 5. Esquema general de transducción de señales a través de los receptores tipo I y II. La acción de la citoquina sobre su receptor causa en él un cambio conformacional que posibilita la fosforilación de JAK y estos a su vez actúan sobre las proteínas STAT causando su dimerización y posterior translocación al núcleo en donde actúan como factores de transcripción génica.**

**Receptores que poseen 7 hélices transmembrana**

A este tipo de moléculas también se les denomina receptores serpentinales, debido a que sus dominios transmembrana parecen serpentear de un lado a otro de la membrana. Muchos de estos receptores interactúan con ligandos ambientales en otros sistemas diferentes al inmune. En el sistema inmune están involucrados en respuestas rápidas y transitorias, especialmente en la percepción de los estímulos que dirigen el movimiento celular según un gradiente de concentración de un grupo de citoquinas denominadas quimioquinas como IL-8, RANTES, MIP-1, entre otras.

**TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES MEDIADAS POR RECEPTORES DE CITOQUINAS**

Para causar su efecto, las citoquinas deben inducir la expresión de genes, la proliferación

celular, el movimiento celular o la apoptosis; estos efectos biológicos son posibles gracias a una serie de eventos bioquímicos intracelulares desencadenados por la unión de la citoquina con su receptor específico. Esta sucesión de reacciones que incluyen las fosforilaciones de proteínas en residuos de tirosinas, la liberación de segundos mensajeros en el citoplasma y la posterior translocación al núcleo de factores de transcripción hace posible las respuestas celulares inducidas por las citoquinas. A continuación, se presenta un modelo que permite explicar de manera global las vías activadas por los receptores tipo I y II (Figura 5):

1. La citoquina provoca la dimerización de los dos subunidades del receptor (cadenas  $\alpha$  y  $\beta$ ), en el caso de las quimioquinas se produ-

ce la dimerización de sus receptores. Esto permite el acercamiento de sus respectivas colas citoplasmáticas.

- Una serie de proteínas quinasas de la familia JAK (Tabla 1) se unen a las colas agrupadas de las subunidades del receptor lo que conduce a la activación de estas quinasas.
- Las JAK se autofosforilan o se fosforilan las unas a las otras (transfosforilación).
- Las JAK fosforilan, a su vez, determinados residuos de tirosinas en las colas citoplasmáticas del receptor.

5. Entonces, otra familia de proteínas llamada STAT (Tabla 1), se unen a algunas de las tirosinas fosforiladas en las colas citoplasmáticas del receptor, lo que permite ponerse en cercanía de las JAK.

6. Las JAK fosforilan residuos de tirosina de las STAT que están unidas a las colas del receptor.

7. Al ser fosforiladas, las STAT pierden su afinidad por las colas del receptor y en cambio tienden a formar dímeros entre sí. Los residuos de tirosinas fosforiladas, que han quedado libres en las colas del receptor, sirven para unir nuevos monómeros de STAT.

8. Los dímeros de STAT fosforilados emigran al núcleo de la célula, donde actúan ahora como activadores de la transcripción (factores de transcripción) de ciertos genes, mediante la unión a secuencias especiales en la región 5' del gen (región promotora).

| RECEPTOR DE CITOQUINA | JAK                        | STAT   |
|-----------------------|----------------------------|--------|
| IFN- $\gamma$         | JAK1 Y JAK2                | Stat 1 |
| IFN- $\alpha/\beta$   | JAK1 Y Tyk2*               | Stat 2 |
| IL-2                  | JAK1 Y JAK3                | Stat 5 |
| IL-3                  | JAK2                       | Stat 5 |
| IL-4                  | JAK1 Y JAK3                | Stat 6 |
| IL-7                  | JAK3                       | Stat5  |
| IL-6                  | JAK1 y algunas veces otros | Stat 3 |
| IL-10                 | JAK1 y Tyk2*               | Stat 3 |
| IL-12                 | JAK2 y Tyk2*               | Stat 4 |

Tabla 1. Moléculas JAK y STAT involucradas en la señalización de diferentes receptores de citoquinas

| INMUNIDAD INNATA        | INMUNIDAD ADQUIRIDA |       | FACTORES DE CRECIMIENTO | QUIMOQUINA         |
|-------------------------|---------------------|-------|-------------------------|--------------------|
|                         | Th1                 | Th2   |                         |                    |
| IL-1                    | IL-2                | IL-4  | GM-CSF                  | IL-8               |
| IL-6                    | IL-12               | IL-5  | G-CSF                   | RANTES             |
| IL-8                    | IFN- $\gamma$       | IL-6  | M-CSF                   | MIP-1 $\alpha$     |
| IL-11                   | TNF- $\beta$        | IL-9  | IL-1                    | IP-10              |
| IL-12                   |                     | IL-10 | IL-3                    | MCP-1a 4           |
| IL-15                   |                     | IL-13 | IL-5                    | Gro $\alpha/\beta$ |
| IL-18                   |                     |       | IL-6                    | Eotaxina           |
| IFN- $\alpha$ y $\beta$ |                     |       | IL-7                    |                    |
| TNF- $\alpha$           |                     |       | IL-11                   |                    |
| TGF- $\beta$            |                     |       | Eritropoyetina          |                    |
|                         |                     |       | Trombopoyetina          |                    |

Tabla 2. Principales citoquinas que participan en diferentes funciones de la respuesta inmune

## CITOQUINAS QUE MEDIAN Y REGULAN LA INMUNIDAD INNATA Y LA INFLAMACIÓN

Ver Tabla 2

### Interferones

Como se mencionó antes, el término interferón hace referencia a un factor celular inducible que interfiere con la capacidad de una amplia

gama de virus para infectar células. Los IFN poseen propiedades inmunomoduladoras y antiproliferativas, pero fueron sus propiedades antivirales las que primero llamaron la atención de los científicos y las que hoy día sirven como base para los bioensayos que evalúan su efecto. Según sus características y la similitud de sus secuencias de nucleótidos los IFN se clasifican en tres grupos principales: IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$ . A éstos deben añadirse los IFN- $\omega$  y  $\tau$ .

Los IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\omega$  y - $\tau$  comparten similitudes estructurales y constituyen los IFN tipo I (antiguamente denominados «tipo leucocitario y fibroblástico»), además se unen al mismo receptor (receptor de tipo I). El IFN- $\gamma$  es estructuralmente distinto a los demás y constituye por sí solo el tipo II («tipo inmune»), que se une al receptor de tipo II.

En el hombre hay unos 23 genes de IFN- $\alpha$ , unos 6 de IFN- $\gamma$  y sólo 1 de IFN- $\beta$ , careciendo todos ellos de intrones y formando una superfamilia de genes agrupados en el brazo corto del cromosoma 9. La secuencia de aminoácidos del IFN- $\beta$  presenta un 30% de homología con la de los IFN- $\alpha$  mientras que la secuencia de nucleótidos es similar en un 45%. Este grado de homología hace pensar que los genes del IFN- $\beta$  y del IFN- $\alpha$  provienen de un gen ancestral común del que se generaron mediante duplicación génica. El IFN- $\gamma$  es codificado por un solo gen con 3 intrones, localizado en el brazo largo del cromosoma 12.

#### *Inductores de la síntesis de interferón*

Diversos agentes pueden inducir la síntesis y secreción de IFN. Los virus son los más potentes inductores de la expresión de los genes de IFN. El estímulo principal para su producción parece ser la formación de RNA viral de doble cadena durante la replicación viral dentro de la célula. Por eso, los virus DNA, por regla ge-

neral, son inductores menos potentes de la síntesis de IFN que los virus RNA. Parece ser, que otras moléculas generadas durante la replicación viral también pueden inducir la transcripción de los genes del IFN. Las infecciones por bacterias, especialmente aquellas que se replican dentro de las células, tales como micoplasmas y protozoos también pueden inducir la síntesis de IFN. También pueden inducir síntesis de IFN ciertas citoquinas y factores de crecimiento como el PDGF, CSF-1, IL-1, IL-2 y el TNF, en ocasiones incluso el IFN- $\beta$  puede inducir la producción de IFN- $\gamma$ .

Virtualmente, toda célula nucleada puede producir IFN- $\alpha$  o IFN- $\beta$ , no obstante los principales productores de IFN- $\alpha$  son las células dendríticas y en menor proporción los linfocitos B, las células NK y los macrófagos. Las principales células productoras de IFN- $\beta$  son los fibroblastos, las células epiteliales y los macrófagos. Las únicas células productores conocidos de IFN- $\gamma$  son los linfocitos T, los macrófagos y las células NK.

#### *Receptores de IFN y mecanismo de acción*

Los genes que codifican para el receptor del IFN- $\alpha$  se localizan en el cromosoma 21q22.1. La mayoría de las células poseen receptores de alta afinidad para IFN con una densidad de  $10^3$ - $10^4$  sitios/célula. Los IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  comparten el mismo receptor, aunque con diferente afinidad. Otro receptor para IFN- $\alpha$  es el CD-21, el cual también es el receptor para el virus del Epstein Barr. El complejo receptor IFN- $\alpha$ / $\beta$  está constituido por dos proteínas transmembrana y requiere la intervención de dos proteínas citoplasmáticas con actividad tirosina quinasa para transmitir la señal (Tyk-2 y JAK1). El IFN- $\gamma$  se une a un receptor diferente que consta de al menos 2 subunidades transmembrana, una codificada en el cromosoma 6, otra en el cromosoma 21. Este receptor requiere de la in-

intervención de dos tirosina quinasas para iniciar la señalización (JAK 1 y JAK 2).

#### Acciones biológicas

#### IFN- $\alpha$

- Inhibición de la proliferación celular: al inhibir citoquinas producidas por células madres progenitoras que inducen un estado de competencia en las células para pasar de fase G0 a fase S en el ciclo celular. Inhibe también algunos tipos de tumores al aumentar la expresión de moléculas del complejo de mayor de histocompatibilidad tipo I, encargadas de presentar determinantes antigénicos tumorales. Reduce la proliferación de fibroblastos, monocitos y linfocitos B; en estos últimos bloquea la producción de anticuerpos.
- Inhibición de la replicación viral: Este interferón induce la producción de una proteína quinasa específica y sintetasa de 2'-5'-oligoadenilato (2-5 A). Estas dos enzimas requieren de RNA de doble cadena para su actividad; cuando se activan inhiben la síntesis proteica y la 2-5 A degrada específicamente al RNA de cadena simple.

#### IFN- $\beta$

- Es especie específico (solo actúa en la misma especie).
- Modula la expresión del CMH: aumenta CMH-I y bloquea la de CMH-II en células estimuladas por IFN- $\gamma$ . Por lo tanto, aumenta la fase efectora (lítica) de la respuesta inmune y deprime la fase de inducción mediada por las interacciones entre células T CD4+ y CMH-II/péptido antigénico.
- Aumenta la capacidad lítica de las células NK.

- Aumenta la síntesis del receptor de baja afinidad de IgE.
- Tiene efecto antiproliferativo en numerosas líneas celulares de tumores sólidos.

Las acciones del IFN- $\gamma$  serán enunciadas en las citoquinas responsables de la inmunidad adaptativa.

#### Uso Clínico

Se utiliza como terapia para las siguientes patologías:

- Leucemia de células peludas.
- Carcinoma renal metastásico.
- Tumores angiogénicos de celularidad mixta como sarcoma de Kaposi, el cual se encuentra asociado a SIDA.
- Condiloma acuminado (verrugas genitales o venéreas).

#### Factor de necrosis tumoral

Se encontró originalmente en suero de ratones, luego de la inyección intravenosa de endotoxinas bacterianas. Los lipopolisacáridos de la superficie de los microorganismos constituyen uno de los inductores más potentes de la secreción de esta citoquina. La principal fuente de TNF son los fagocitos mononucleares, aunque también lo producen otras células tales como NK, neutrófilos, mastocitos, astrocitos, microglia, fibroblastos, células del músculo liso y linfocitos T CD4+ activados, este factor se encuentra presente en la leche materna.

Por razones históricas se hace referencia al TNF como TNF- $\alpha$  para diferenciarlo del TNF- $\beta$  ó

linfotóxica, los cuales están estrechamente relacionados. Pertenecen a una familia denominada superfamilia de ligandos del TNF en la cual se encuentran: TNF- $\alpha$  y  $\beta$ , CD27 ligando, CD30 ligando, CD40 ligando, CD95 ligando (FAS ligando), 4-1BB, OX40 ligando y TRAIL; éstos muestran actividades biológicas comunes, pero algunos poseen propiedades únicas o compartidas por pocos miembros de la familia.

El TNF- $\alpha$  es una proteína no glicosilada de 17 kDa compuesta por 157 aminoácidos, que forma dímeros y trímeros. Esta forma de 17 kDa es producida a partir de una proteína precursora de 233 aminoácidos, por una enzima convertidora de TNF- $\alpha$  denominada TACA. También se ha descrito una forma transmembrana de 26 kDa. El gen del TNF- $\alpha$  se encuentra en la región cromosómica 6p23-6q12, entre los genes que codifican para el CMH clase I y el CMH clase II y el factor C del complemento. El TNF- $\beta$  es una proteína N-glicosilada de 171 aminoácidos. El gen que codifica para esta proteína se encuentra en la región cromosómica 6p23-6q12, aproximadamente a 1.2 kb del TNF- $\alpha$ . La homología entre los TNF- $\alpha$  y  $\beta$  es del 30%.

#### *Inductores de la síntesis de TNF*

La síntesis de TNF es inducida por los interferones, la IL-2, el GM-CSF, la sustancia P, la bradiquinina, los inmunocomplejos y el PAF; mientras que sustancias como la IL-6, el TGF- $\beta$ , la vitamina D3, la prostaglandina E2, la dexametasona, la ciclosporina A y los antagonistas del PAF inhiben su producción.

#### *Receptores y mecanismo de acción*

En las células somáticas se encuentran aproximadamente entre 500 a 10000 receptores de alta afinidad ( $K_d = 2.5 \times 10^{-9}$  M), los eritrocitos son las únicas células que no expresan este receptor. Se han descrito dos receptores para los

TNF, uno de 55 kDa denominado CD120a y otro de 75 kDa denominado CD120b. El receptor 1 (55 kDa) se expresa en células susceptibles de acción citotóxica; mientras que el receptor tipo 2 (75 kDa) se expresa en muchas células especialmente de origen mieloide.

El receptor de 55 kDa posee dominios de muerte, que están involucrados en el proceso de señalización responsable de apoptosis; estos dominios de muerte interactúan con moléculas adaptadoras de señalización como TRADD y RIP. Se han encontrado formas truncadas solubles del receptor en particular una forma de 60 kDa, que bloquea los efectos antiproliferativos del TNF y modula sus efectos nocivos en el cuerpo humano. Además de esta forma soluble, existen dos proteínas solubles denominadas T-BP-1 y T-BP-2 que son derivadas de dominios de unión del receptor de membrana que poseen efectos regulatorios del TNF, ya que al unirse al TNF bloquean su unión al receptor de membrana. La expresión de los receptores de TNF está inducida por los interferones e inhibida por la IL-1 y los esteroides de forma.

#### *Acciones biológicas*

La principal acción del TNF es la estimulación del reclutamiento de los neutrófilos y monocitos en los focos de infección y la activación de estas células para erradicar microorganismos. El TNF- $\alpha$  y el TNF- $\beta$  tienen funciones similares, solo que el TNF- $\beta$  tiene un efecto menos potente.

- Aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y en los leucocitos.
- Estimula la capacidad de los macrófagos y de células endoteliales de secretar quimioquinas.
- Estimula los fagocitos mononucleares y otras células para producir citoquinas que actúan de forma similar a la IL-1 y la IL-6.

- Aumenta la capacidad microbicida de los leucocitos, fundamentalmente de los neutrófilos.
- Estimula la angiogénesis.
- Puede actuar como coestimulador en la activación de las células T y estimula la proliferación, diferenciación y producción de anticuerpos por los linfocitos B. Sin embargo, la IL-1 e IL-6 son más potentes en estas acciones.
- Ejerce una acción protectora, similar a la del IFN, frente a las infecciones virales.
- Aumenta la expresión de CMH-I y CMH-II en leucocitos y linfocitos, con lo que se incrementa la posibilidad de reconocimiento de esas células por los linfocitos citotóxicos.
- Promueve la proliferación de la astrogliya y microglia y al parecer está involucrado en procesos patológicos como la astrogliosis y la desmielinización.

En infecciones severas se producen grandes cantidades de TNF que causan alteraciones histológicas y clínicas sistémicas, debido a su efecto endocrino. Las principales acciones sistémicas son:

- Inducir fiebre (pirógeno endógeno) por la acción sobre las células del hipotálamo que secretan prostaglandinas que median esta reacción.
- Aumento de la síntesis de proteínas de fase aguda por parte de los hepatocitos como la proteína A amiloide sérica y el fibrinógeno. En esta acción actúa sinérgicamente con la IL-1 y la IL-6.
- La producción prolongada de TNF produce caquexia debido a la pérdida de células mus-

culares y adiposas; en gran parte, debido a la disminución del apetito y a la inhibición de la lipoproteína lipasa, enzima necesaria para la liberación de los ácidos grasos por parte de las lipoproteínas circulantes, de manera que puedan ser utilizadas por los tejidos.

- Concentraciones séricas de hasta  $10^{-7}$  o más, producen inhibición de la contractibilidad miocárdica y el tono del músculo liso vascular, que da lugar a hipotensión arterial y choque hemodinámico.
- El TNF en combinación con la IL-1 es responsable de muchas alteraciones en el endotelio, pues inhibe sustancias anticoagulantes como la trombomodulina y estimula la producción de factor tisular por el endotelio el cual es un potente activador de la coagulación; debido a estos efectos, juega un papel importante en la trombosis venosa, arterioesclerosis, vasculitis y coagulación intravascular diseminada. Esta última alteración, considerada una complicación de un episodio infeccioso, se exagera por la activación de los neutrófilos, la cual produce taponamiento vascular por estas células. Precisamente el nombre de esta citoquina se deriva de la capacidad de producir trombosis en los vasos al inyectarse en tumores sólidos.
- Por último, el TNF produce alteraciones metabólicas severas por la reducción de glucosa plasmática, debido a la utilización excesiva de glucosa por el músculo y a la incapacidad del hígado para reponerla.

#### Uso clínico

En contraste con otros tratamientos químicos para el cáncer, el TNF solo ataca células malignas. Desafortunadamente, el resultado de su uso clínico ha sido pobre, al parecer, por la inducción de resistencia, además su toxicidad sis-

témica ha limitado su uso. Al aplicarlo intratumoralmente se ha encontrado reducción del tumor sólido. Algunas formas de TNF- $\beta$ , con actividad selectiva sobre el receptor de 55 kDa, han mostrado suficiente capacidad citotóxica; existe esperanza que esta forma induzca menos toxicidad sistémica en humanos. Para el tratamiento del choque séptico, se han realizado ensayos clínicos con anticuerpos o receptores solubles contra el TNF; aunque la respuesta en modelos animales reduce la mortalidad, la respuesta en humanos es pobre, al parecer por la acción redundante de otras citoquinas.

### **Interleuquina 1**

La mayor fuente de IL-1 es el fagocito mononuclear activado. Su función principal, igual que el TNF, es la de ser un mediador de la respuesta inmune innata.

La IL-1 se produce por muchos tipos celulares diferentes, incluyendo células endoteliales y epiteliales, lo cual supone una fuente local importante de IL-1 en ausencia de monocitos.

En forma similar al TNF, la IL-1 se encuentra aumentada en circulación durante las sepsis por bacterias Gram negativas; sin embargo, difiere del TNF en dos aspectos importantes:

- La IL-1 no induce la muerte por apoptosis de las células, incluso a concentraciones sistémicas altas.
- No causa choque séptico por sí misma

Existen dos formas distintas de IL-1: la IL-1 $\alpha$  de 17 kDa, 159 aminoácidos y pI = 5.0 y la IL-1 $\beta$  de 17 kDa, 153 aminoácidos y pI = 7.0. Éstas son el producto de dos genes distintos, los cuales se encuentran en el cromosoma 2 (IL-

1 $\alpha$  en 2q13 y IL- $\beta$  en 2q13-q21), estas regiones son cercanas a los receptores de IL-1 y al IL-1ra. La estructura de estas citoquinas es homóloga únicamente en un 30%, aunque ambas tienen un receptor común y tienen actividades biológicas esencialmente idénticas. Ambas moléculas se producen en forma de prepolipéptidos de aproximadamente 35 kDa, pero luego son escindidos proteolíticamente para dar origen a las formas maduras activas (aunque el precursor de 35 kDa de la IL-1 $\alpha$  ya es biológicamente activo). La enzima encargada de conversión de la IL-1 $\beta$  se denomina ICE y fue el primer miembro que se identificó de la familia de las cisteína proteasas, llamadas caspasas. Aparte de las formas solubles, existe una forma de 22 kDa, biológicamente activa, asociada a las membranas celulares. Al parecer realiza su función de forma yuxtacrina controlando el crecimiento de las células adyacentes.

### **Inductores de la síntesis de IL-1**

La síntesis de IL-1 se induce por acción de citoquinas como el TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$ ; por sustancias como endotoxinas bacterianas, mitógenos y antígenos, así como por virus. Los lipopolisacáridos bacterianos aumentan 10 veces más la expresión de RNAm principalmente para IL-1 $\beta$ . La IL-1 posee un sistema de control por retroalimentación complejo, que puede producir aumento o disminución de su síntesis de acuerdo a las condiciones celulares particulares. Otras sustancias pueden disminuir la producción de IL-1 como la IL-6, los glucocorticoides, la prostaglandina E2, lipoproteínas, lípidos,  $\alpha$ 2-macroglobulina e inhibidores naturales como la IL-1ra.

### **Receptores y mecanismo de acción**

Ambas formas de IL-1 se unen al mismo receptor y producen funciones similares. Existen dos clases de receptores que unen con diferente

afinidad a la IL-1. El receptor tipo 1 o CD121a (80 kDa; p80) es expresado predominantemente en linfocitos T y células de origen mesenquimal; éste, se une a ambos tipos de IL-1 con la misma afinidad. El receptor tipo 2 o CD121b (60 kDa; p60) se ha aislado predominantemente en linfocitos B, granulocitos y macrófagos. Estos receptores se encuentran codificados en la región cromosómica 2q12 y hacen parte de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Aunque la afinidad de estos receptores esta entre KD  $10^{-9}$  y  $10^{-11}$  M, se ha encontrado que cantidades entre  $10^{-13}$  y  $10^{-15}$  M pueden causar efectos biológicos, por lo cual se cree que existe otro receptor de alta afinidad. Muchas células expresan constitutivamente el receptor para IL-1 a bajas concentraciones, ésta expresión aumenta luego de la estimulación con IL-1 y luego de la incubación con glucocorticoides.

Las vías de señalización activadas por la IL-1 no están totalmente definidas. Después de su unión al receptor, se produce un aumento transitorio de los niveles intracelulares de AMPc, debido al incremento de la actividad de la adenilato ciclasa, lo que conduce a la activación de la PKA. También se ha encontrado la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B, lo cual está asociado con la activación de otras moléculas de señalización como IRAK y el factor LIL (similar a proteínas STAT).

#### Acciones biológicas

Las acciones de los dos tipos de IL-1 son similares, actúan pleiotrópicamente, local y sistémicamente; solo la IL-1 $\beta$  parece estar expresada constitutivamente en el cerebro. Algunas de las acciones de la IL-1 se realizan indirectamente por la inducción de la síntesis de ACTH, prostaglandina E<sub>2</sub>, factor plaquetario 4, CSF, IL-6 e IL-8. Una de las principales acciones biológicas de la IL-1 es la estimulación de los linfocitos T ayudadores en los cuales induce la se-

creción de IL-2 y la expresión de sus receptores. Otras funciones son:

- En los linfocitos B promueve su proliferación y la síntesis de inmunoglobulinas; también hace posible la preactivación de estas células para mejorar su respuesta ante el estímulo con IL-5.
- Estimula la proliferación y la activación de las células NK, fibroblastos y timocitos. También promueve la proliferación de la astrogliia y la microglia.
- Ha mostrado ser protectora de radiaciones.
- Actividad antiproliferativa y citotóxica en algunos tipos de tumores. También es citotóxica para las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans pancreáticos.
- Inhibe también el crecimiento endotelial *in vivo* e *in vitro*.
- Al igual que el TNF- $\alpha$ , promueve procesos trombóticos y atenúa los mecanismos de anticoagulación.
- Promueve la expresión de ICAM-1 y Selectina-E por lo que mejora la adhesión de granulocitos y monocitos al endotelio y es quimioatrayente para los neutrófilos.
- Incrementa la actividad de las células de Langerhans en la piel y de los osteoclastos e inhibe la neoformación ósea.
- Como la IL-2, la IL-1 modula el comportamiento electrofisiológico de las neuronas y actúa en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. En el hipotálamo, activa el sistema serotoninérgico y también es pirógeno endógeno.
- Cuando se secreta en altas concentraciones, la IL-1 entra en el torrente circulatorio y ejerce funciones endocrinas. Produce fiebre de



la misma forma que el TNF, estimula la secreción de proteínas plasmáticas de la fase aguda por parte de los hepatocitos e inicia procesos metabólicos tipo caquexia.

A pesar de que comparte con el TNF muchos de sus efectos, también tiene diferencias con esta citoquina. En primer lugar, la IL-1 no produce por sí misma daños tisulares, aunque se sintetiza en respuesta al LPS y potencia los daños tisulares causados por el TNF. Además, incluso cuando es inyectada sistémicamente a altas concentraciones, la IL-1 no desencadena una respuesta fatal. Por último, no aumenta la síntesis y expresión del CMH-II, no induce muerte celular por apoptosis y a diferencia del TNF, la IL-1 potencia la hematopoyesis en la médula ósea.

#### *Uso clínico*

Pudiera tener usos clínicos como estimulador de linfocitos T, promotor hematopoyético, reparación de heridas entre otros; sin embargo, su alta toxicidad ha hecho imposible su uso clínico. Se considera que es más prometedor el IL-1ra para disminuir los efectos sistémicos de enfermedades infecciosas.

### **Interleuquina 6**

La IL-6 es una citoquina con una masa molecular aproximada de 26 kDa y está codificada en la región cromosómica 7p21-p14; es sintetizada por los fagocitos mononucleares, células endoteliales, fibroblastos y otras células en respuesta a la IL-1, y en menor medida al TNF. También puede ser producida por algunas células T activadas.

#### *Inductores de la síntesis de IL-6*

Se detectan aumentos de IL-6 tras una infección bacteriana, pero no porque su síntesis sea directamente aumentada por el LPS, sino

como respuesta a los altos niveles de IL-1 y TNF. La IL-6 no causa daño tisular ni aumento de coagulación, como se ha descrito para el TNF y la IL-1.

#### *Receptores y mecanismo de acción*

El receptor de la IL-6 (CD126) se expresa en linfocitos T, linfocitos B activados por mitógenos, monocitos y algunos macrófagos. En hepatocitos, la expresión del receptor de IL-6 aumenta luego del tratamiento con IL-6 o IL-1; también se ha visto el aumento de la expresión de éste, en algunos tipos celulares, luego del tratamiento con glucocorticoides. La transducción de señales, mediada por este receptor activa las vías que comprometen la PKC y la adenilato ciclasa.

#### *Acciones biológicas*

Los dos efectos, mejor definidos son:

- Provoca en los hepatocitos un aumento en la síntesis de varias proteínas plasmáticas. El patrón de sustancias producidas en respuesta a la IL-6 es único, en el cual predomina la síntesis de fibrinógeno. Sin embargo, cuando su acción se complementa con la IL-1 y el TNF da lugar a todo el conjunto de proteínas de la fase aguda; fundamentalmente proteína C reactiva, antiproteasas, fibrinógeno, proteínas amiloide A del suero, albúmina y transferrina, entre otras.
- La IL-6 es el principal factor de crecimiento de los linfocitos B activados para las fases tardías de la activación de estas células.

Además de esas funciones, que están bien definidas, la IL-6 sirve como coestimulador de las células T y timocitos y también como cofactor de otras citoquinas para regular el crecimiento y diferenciación de células progenitoras hematopoyéticas.

### Uso clínico

- La determinación de los niveles séricos de IL-6 puede ser útil para evaluar la actividad de mielomas y calcular las masas tumorales.
- La disregulación de la IL-6 es probablemente el principal factor relacionado con la patogénesis de un buen número de enfermedades. Esto se demuestra por la sobreproducción encontrada en enfermedades como artritis reumatoide, mieloma múltiple, síndrome de Lennert, enfermedad de Castleman y cirrosis hepática.
- En terapia combinada con IL-3 hace posible elevar el número de plaquetas.
- Se encuentra frecuentemente niveles elevados de IL-6 en líquido cefaloraquídeo en pacientes con meningitis bacteriana y viral; de igual forma, se aumenta su concentración sérica en pacientes trasplantados que desarrollan enfermedad de injerto versus huésped, por lo cual esta citoquina podría utilizarse como indicador de laboratorio para estas enfermedades.

### Interleuquina 12

La IL-12 es una citoquina particularmente importante en la respuesta inmune innata a microorganismos intracelulares y un inductor esencial de la inmunidad celular específica. Es producida principalmente por los fagocitos mononucleares activados, las células dendríticas y los linfocitos B y en menor proporción por linfocitos T.

La IL-12 activa es un heterodímero, unido por puentes disulfuro, compuesto por dos subunidades de 35 kDa (p35) y 40 kDa (p40). El gen para la subunidad p35 se encuentra en la re-

gión cromosómica 3p12-q13.2, mientras que el de la subunidad p40 se encuentra en 5q31-q33. Al parecer, muchas células sintetizan la subunidad p35, pero solo las presentadoras de antígeno profesionales sintetizan la subunidad p40 y, por lo tanto, la citoquina biológicamente activa.

### Inductores de la síntesis de IL-12

Los principales inductores de IL-12 son el LPS, la infección por bacterias intracelulares tales como *Listeria* y micobacterias y la infección por virus. Además, los linfocitos T activados estimulan la producción en macrófagos, vía moléculas coestimuladoras como el CD40L o por la producción de IFN- $\gamma$ .

### Receptores y mecanismo de acción

El receptor de la IL-12 (CD212) es un heterodímero constituido por las subunidades  $\beta 1$  y  $\beta 2$ . Ambas cadenas son necesarias para la unión de alta afinidad de la citoquina. En la señalización intracelular, desencadenada por la activación de este receptor interviene la vía JAK/STAT, siendo esta la única citoquina conocida que activa STAT4 y la cadena de señalización es potenciada por el IFN- $\gamma$ .

### Acciones biológicas

- Estimula la producción de IFN- $\gamma$  por las células NK y los linfocitos T, el cual a su vez activa a los macrófagos para potenciar la destrucción de los microorganismos fagocitados. Por lo anterior, se puede establecer una cinética de acontecimientos en la defensa contra microorganismos: entrada de microorganismos - respuesta de macrófagos - IL-12 - IFN- $\gamma$  - activación de los macrófagos - destrucción de los microorganismos.
- Diferenciación de los linfocitos T CD4+ hacia un patrón de citoquinas tipo Th1.

- Induce la síntesis de IL-2 y TNF.
- Aumento de la acción citolítica de las células NK activadas y de los linfocitos T citotóxicos.
- Inhibe el cambio de isotipo hacia IgE.
- Aumenta la acción de múltiples factores de crecimiento de colonias (IL-3, CSF, IL-11)

#### Uso clínico

- Su uso concomitante con la IL-2 puede ser útil para disminuir la citotoxicidad inherente a esta última citoquina.
- La IL-12 potencia la acción de células NK en pacientes con leucemia de células peludas.

### Interleuquina 10

La IL-10 es un inhibidor de los macrófagos activados y, por tanto, interviene en el control homeostático de las reacciones de la inmunidad innata y de la inmunidad celular. Es producida por: linfocitos T CD8+ activados, linfocitos T CD4+ Th2, macrófagos activados por LPS y mastocitos. Esta proteína es un homodímero que conserva alta homología con la IL-10 murina. El gen que la codifica se encuentra localizado en la región cromosómica 1q31-q32.

#### Inductores de la síntesis de IL-10

La producción de IL-10 se induce por la activación de los linfocitos T CD4 tipo II mediada por el reconocimiento antigénico. Su síntesis es inhibida por la IL-4 y la IL-10.

#### Receptores y mecanismo de acción

Se ha encontrado un receptor para esta proteína de aproximadamente 100 kDa, el cual está

relacionado estructuralmente con los receptores para IFN. Este receptor se denomina CDw210.

#### Acciones biológicas

- Inhibe la síntesis de IFN- $\gamma$ , IL-2 y TNF- $\beta$  en linfocitos Th1. Al parecer la inhibición del IFN- $\gamma$  se debe a la supresión de la síntesis de IL-12 por parte de los macrófagos activados. También inhibe la síntesis de IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ .
- Inhibe la expresión de moléculas coestimuladoras y de clase II del CMH en monocitos.
- Actúa como coestimulador de la proliferación de mastocitos y linfocitos B en cultivo.
- Induce la secreción de IgA, IgG e IgM, efecto que es potenciado por la IL-4.
- Es un potente quimioatrayente de linfocitos T CD8+.

#### Uso clínico

Se ha detectado en suero de pacientes con linfoma no Hodgkin y sus niveles se correlacionan con un mal pronóstico en estos pacientes.

### CITOQUINAS QUE MEDIAN Y REGULAN LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Ver Tabla 2

Existen un grupo de citoquinas que median y regulan la activación, la proliferación y la diferenciación de los linfocitos después del reconocimiento del antígeno. A su vez, estas citoquinas promueven la generación de otras citoquinas y de moléculas coestimuladoras que hacen posible el inicio de la fase efectora de la inmunidad adaptativa, bien sea con un predo-

minio en la producción de anticuerpos o con la activación preferencial de macrófagos, células NK y linfocitos citotóxicos. A continuación, se describirán las citoquinas más relevantes que están involucradas en este proceso.

## Interleuquina 2

La IL-2 es responsable de la expansión clonal de los linfocitos T, tras el reconocimiento y activación de esta célula por el antígeno. La principal fuente de IL-2 son los linfocitos T CD4+ activados. Es una proteína con peso de 15.4 kDa; el gen que la codifica se encuentra localizado en la región cromosómica 4q26-28. Su expresión se regula mediante mecanismos de control transcripcional y postranscripcional, pues el 98% del RNAm de la IL-2 permanece sin procesar. La región promotora del gen de IL-2 contiene varios sitios de unión a factores de transcripción que regulan la generación de transcritos como ya se describió en el capítulo de activación de las células T.

### Inductores de la síntesis de IL-2

La expresión de la IL-2 depende de la activación completa de los linfocitos T mediada por las señales conjuntas generadas por medio del TCR, las moléculas coestimuladoras (CD28) y los estímulos dados por citoquinas (por ejemplo la IL-1).

### Receptores y mecanismo de acción

El receptor de la IL-2 consta de tres proteínas, unidas en forma no covalente, denominadas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ; siendo las dos últimas miembros de la familia de receptores de las citoquinas tipo I. Las cadenas  $\alpha$  y  $\beta$  intervienen en la unión a la citoquina, mientras las cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  en la transmisión del estímulo hacia el interior celular. Este receptor se expresa casi exclusivamente

en linfocitos T activados. La expresión del receptor es modulada por la IL-5 e IL-6. Las características generales de cada cadena de este receptor son las siguientes:

**Cadena  $\alpha$  (p55):** se expresa tras la activación del linfocito T, la IL-2 se puede unir solamente a esta cadena con baja afinidad sin causar efectos biológicos detectables.

**Cadena  $\beta$  (p75):** se expresa en niveles bajos en linfocitos T en reposo asociado a la cadena  $\gamma$  común, porque es compartido por una serie de receptores de otras citoquinas (IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21).

**Cadena  $\gamma$  (p64):** esta cadena es la responsable de aumentar la afinidad por la IL-2 y es el polipéptido asociado, necesario para transducir las señales mediadas por este receptor.

Luego de la unión de la citoquina al receptor se elevan las concentraciones intracitoplasmáticas de ciclinas D2 y E, las diferentes quinasas dependientes de ciclina que fosforilan y activan proteínas celulares que estimulan la transición de la fase G1 a la fase S del ciclo celular. Además, se induce la degradación de la p27, una proteína que bloquea la progresión del ciclo celular.

### Acciones biológicas

- La acción de la IL-2 es selectiva, debido a que depende de la existencia de receptores de alta afinidad en el linfocito, por lo cual su acción será preferentemente autocrina, pues el mismo linfocito que produce la IL-2 está expresando los receptores de alta afinidad; de esta forma, se garantiza la expansión preferente de la clona específica de antígeno.
- La IL-2 causa la proliferación de linfocitos T tras el reconocimiento del antígeno.

- Estimula la proliferación y diferenciación de células NK y potencia su actividad citotóxica.
- Promueve la muerte celular por apoptosis en linfocitos T que estén expuestos a su estímulo por largo tiempo, mediante la activación de la vía de FAS.

#### Uso clínico

- La IL-2 se ha utilizado para el tratamiento de cáncer refractario a tratamiento.
- Inmunodeficiencias celulares, especialmente aquellas que comprometen la producción de IL-2.

### Interleuquina 4

La IL-4 es el estímulo más importante para la producción de anticuerpos IgE y para el desarrollo de linfocitos T CD4+ tipo Th2 a partir de linfocitos T CD4+ vírgenes. La fuente más importante de esta citoquina son los linfocitos Th2, así como los basófilos y mastocitos activados. Esta proteína tiene un peso de 20 kDa y el gen que la codifica se encuentra en la región cromosómica 5q23-31.

#### Inductores de la síntesis de IL-4

La IL-2 y el PAF inducen su síntesis, mientras que el TGF- $\beta$  la inhibe.

#### Receptores y mecanismo de acción

El receptor de la IL-4 está compuesto por una cadena  $\alpha$  que une a la citoquina y por la cadena  $\gamma$  común que es compartida con los receptores de la IL-2. Este receptor posee una forma soluble, que bloquea la actividad de la IL-4. Una vez este receptor interactúa con su ligando libera señales por la vía de JAK/STAT y por una

vía en la que interviene el sustrato de respuesta a la insulina (IRS). La IL-4 es la única citoquina que activa STAT 6, factor de transcripción responsable de muchas de las acciones de la IL-4, como la diferenciación de los linfocitos T CD4+ y el cambio de isotipo de los linfocitos B hacia la síntesis de IgE.

#### Acciones biológicas

- Es la principal citoquina que estimula el cambio de la cadena pesada de las inmunoglobulinas de los linfocitos B al isotipo IgE. Acción que realiza conjuntamente con la IL-13.
- Estimula el desarrollo de células Th2 a partir de linfocitos T CD4+ vírgenes.
- Antagoniza los efectos de la activación de los macrófagos causados por el IFN- $\gamma$ .
- Promueve la diferenciación y activación de las células B activadas.
- Estimula la expresión de moléculas de CMH clase II y de receptores de baja afinidad para IgE.

#### Uso Clínico

- Puede ser de importancia clínica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes pues inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias.
- El receptor soluble de IL-4 esta siendo probado para el tratamiento de enfermedades alérgicas, por su capacidad de bloquear el efecto de la IL-4

### Interleuquina 5

La IL-5 es una proteína que activa los eosinófilos y actúa como vínculo entre las células T y

la inflamación eosinofílica. Su principal fuente son los linfocitos T activados, de patrón Th2 y los mastocitos. Su gen se encuentra codificado en la región cromosómica 5q23-31.

#### *Receptores y mecanismo de acción*

En todas las líneas hematopoyéticas se encuentra la expresión de receptores de alta y baja afinidad. El receptor de alta afinidad también se denomina CD125; este receptor posee dos subunidades, la primera pertenece a la familia de receptores tipo I y es la que une la citoquina y la segunda corresponde a la cadena  $\beta$  común que comparte con los receptores de la IL-3 y el GM-CSF. Al igual que para otros receptores de citoquinas, la señalización de este receptor se realiza vía JAK /STAT.

#### *Acciones biológicas*

- Su principal acción consiste en estimular el crecimiento y diferenciación de los eosinófilos, además de activar a los eosinófilos maduros. Esta activación permite una adecuada respuesta contra parásitos de tipo helminto.
- Estimula la proliferación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos tipo IgA e IgM.
- Promueve la generación de linfocitos T citotóxicos a partir de timocitos.

#### *Uso clínico*

La utilización para el control de parásitos ha sido una aplicación sugerida de esta citoquina.

#### **Interferón gamma**

El IFN- $\gamma$  es la principal citoquina activadora de los macrófagos y tiene funciones esenciales en la inmunidad innata y celular específica. Su fuente principal son los linfocitos T CD4+ tipo

Th1 y las células NK activadas; sin embargo, los linfocitos B también lo pueden producir. Se han descrito dos formas biológicamente activas de esta proteína de 20 a 25 kDa. El gen que las codifica se encuentra en la región cromosómica 12q 24.1. Esta citoquina puede encontrarse asociada a la matriz extracelular y ejercer su efecto de forma yuxtacrina.

#### *Inductores de las síntesis de IFN- $\gamma$*

La síntesis de IFN- $\gamma$  se induce fundamentalmente por la IL-12, el factor de crecimiento básico de los fibroblastos y el factor de crecimiento epidérmico; mientras que se inhibe por la vitamina D3, la dexametasona y la ciclosporina A.

#### *Receptores y mecanismo de acción*

El receptor del IFN- $\gamma$  se compone de dos polipéptidos estructuralmente homólogos que pertenecen a la familia de receptores tipo II. Un polipéptido se une a la citoquina y el otro participa en la señalización intracelular. La activación del receptor hace posible la fosforilación de STAT1 que es el regulador maestro para la activación de la transcripción génica mediada directamente por este factor de transcripción o por acción del factor 1 de respuesta a interferón y por el transactivador de clase II, que a su vez también son activados por STAT1. La regulación del receptor se realiza por internalización del complejo receptor-IFN- $\gamma$  luego de la activación. También se ha descrito un receptor soluble que posiblemente participa en la regulación del IFN- $\gamma$ .

#### *Acciones biológicas*

Sus acciones son de gran importancia para una respuesta celular óptima, especialmente frente a microorganismos intracelulares.

- Activa los macrófagos para que destruyan los microorganismos fagocitados. Esta función

la realiza al inducir la síntesis de especies reactivas del oxígeno y óxido nítrico, gracias a la activación de los sistemas enzimáticos que catalizan las reacciones para obtener estos metabolitos celulares microbicidas.

- Estimula la expresión de moléculas de CMH clase I y II, lo que promueve una mejor presentación antigénica.
- Induce la diferenciación de los linfocitos T CD4 vírgenes, hacia un patrón Th1.
- Actúa sobre los linfocitos B, promoviendo el cambio de isotipo hacia IgG e inhibe el cambio de isotipo hacia IgE inducido por la IL-4.
- Inhibe la proliferación de varios tipos celulares, por lo cual potencia la acción de los TNF.
- Estimula la expresión de CD4 en linfocitos y de receptores de IgG de alta afinidad en células efectoras.

#### *Uso Clínico*

Como los otros interferones puede ser utilizado para potenciar efectos antiparasitarios y antivirales. Es efectivo para el tratamiento de poliartritis crónica y de infecciones oportunistas en pacientes con SIDA. Además, es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, pues potencia mecanismos bactericidas independientes del oxígeno, disminuyendo las infecciones que padecen estos individuos.

## **CITOQUINAS QUE MEDIAN Y REGULAN LA MIGRACIÓN CELULAR**

Ver Tabla 2

### *Quimioquinas*

El término de quimioquina hace referencia a un tipo de citoquinas de bajo peso molecular

(8-11 kDa) con función quimiotáctica (de ahí su nombre) y que tienen un papel crítico como iniciadoras y promotoras de las reacciones inflamatorias. Esto se debe a que regulan el tráfico y afluencia, al sitio de la inflamación, de varios tipos de células leucocitarias: neutrófilos, eosinófilos, monocitos y macrófagos, células dendríticas y linfocitos T y B; además, determinan un incremento de su adhesión a las células endoteliales y/o su activación. Las quimioquinas son producidas por una gran variedad de células en respuesta a estímulos exógenos o endógenos.

#### *Clasificación*

Este conjunto de aproximadamente 40 proteínas forma una familia, en la que todos sus miembros están asociados genéticamente. Dependiendo del número y la secuencia de algunos residuos de cisteína en el dominio amino-terminal de la molécula, las quimioquinas se dividen en 4 subfamilias,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , y  $\delta$ , también denominadas, respectivamente, como CXC (debido a que las dos cisteínas cercanas al N-terminal están separadas por un aminoácido simple), las CC (las dos cisteínas están adyacentes), las C y las CX3C.

La subfamilia CX3C tiene un solo miembro llamado fractalquina o neurotactina, es la única quimioquina de membrana y posee una región rica en mucina de 240 aminoácidos; se expresa en la membrana de las células endoteliales y está implicada en la adherencia y quimiotaxis de los monocitos y linfocitos T. Las quimioquinas de las subfamilias CC y CXC son producidas por los leucocitos y por varios tipos de células tisulares, tales como células endoteliales, células epiteliales y fibroblastos. En muchas de estas células, la secreción de quimioquinas es inducida por microorganismos y por citoquinas proinflamatorias, principalmente IL-1 y TNF- $\alpha$ . Varias quimioquinas CC también son

producidas por células T estimuladas por el antígeno, lo cual proporciona un vínculo entre la inmunidad adaptativa y el reclutamiento leucocitario inflamatorio.

#### Receptores de quimioquinas

Ya se han identificado 10 receptores diferentes para quimioquinas CC (CCR1 a CCR10) y seis receptores para quimioquinas CXC (CXCR1 a CXCR6), lista que seguramente irá en aumento. Estos receptores se expresan en leucocitos, siendo los linfocitos T los que poseen el mayor número de receptores para diferentes quimioquinas. Existe especificidad de quimioquinas de la misma familia sobre un receptor específico. Los receptores de las citoquinas tienen una estructura característica con siete dominios transmembrana  $\alpha$  helicoidales. Esta característica la comparten otros receptores que se acoplan a proteínas de unión al GPT triméricas (proteínas G). Estas proteínas median la activación enzimática que causa la movilización celular. La unión de la quimioquina induce la internalización del receptor, lo cual sería el mecanismo que causa la terminación del estímulo. Ciertos receptores de quimioquinas, principalmente CCR5 y CXCR4, actúan como correceptores para el VIH. Algunos linfocitos T activados secretan quimioquinas que se unen a CCR5 y bloquean la infección por el VIH al competir con el virus.

#### Acciones biológicas

- Reclutamiento de células de defensa al sitio de la infección: Por activación de mecanismos intracelulares de movilización, dando lugar a la formación de lamelipodios y activación de integrinas leucocitarias que aumentan la adherencia de los leucocitos al endotelio.
- Control del tráfico de linfocitos en los diferentes órganos linfáticos secundarios y terciarios, así como su ingreso a los tejidos.

- Desarrollo o embriogénesis de diferentes órganos, gracias a ellas se dirigen las células precursoras de diferentes tipos de tejidos al lugar en que se va a formar una nueva estructura.

## CITOQUINAS QUE MEDIAN Y REGULAN LA HEMATOPOYESIS Y EL CRECIMIENTO CELULAR

Ver Tabla 2

### *Factores estimuladores de colonias*

Estas citoquinas estimulan la diferenciación de células pluripotenciales y progenitoras mieloides hacia distintas líneas celulares y aceleran su maduración. Los factores de crecimiento medular, o factores estimuladores de colonias más frecuentemente estudiados son:

#### *Factor de las células madre (ligando de c-kit)*

La célula madre pluripotencial expresa un receptor de membrana tipo tirosina quinasa que es el producto proteico del oncogen celular *c-kit*. Sobre él actúa el factor de células madre. Este factor es sintetizado por las células del estroma de la médula ósea como proteína transmembrana o como proteína secretada. Su gen se localiza en la región cromosómica 12q22-q24.

Se cree que este factor es necesario para sensibilizar a las células madres a otros factores estimulantes de colonias y con algunos de ellos tiene un efecto sinérgico (GM-CSF, G-CSF, IL-7, EPO). Además, es un potente quimiotáctico para los mastocitos.

#### *Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos*

El GM-CSF pertenece a la familia de glicoproteínas que modulan la hematopoyesis, contro-



lan la supervivencia, proliferación, diferenciación y capacidad funcional de los progenitores hematopoyéticos con actividades frecuentemente superpuestas. También afectan la capacidad funcional de los leucocitos maduros; sus acciones sobre las células fagocíticas incluyen incremento en la síntesis de citoquinas (IL-1, TNF- $\alpha$ ), favorecen la capacidad fagocítica y la destrucción de patógenos (aumentando la generación de radicales derivados del oxígeno y la citotoxicidad dependiente de anticuerpos), regula además el tráfico de los leucocitos. Adicionalmente, son reguladores importantes de la respuesta inmune y de la homeostasis tisular, también actúan directa o sinérgicamente con otros factores de crecimiento para la estimulación eritroide, megacariocítica y de células precursoras multipotenciales. Es una proteína producida naturalmente por linfocitos T, monocitos, fibroblastos y células endoteliales. Desde su aislamiento, mediante la tecnología del DNA recombinante, el GM-CSF humano se comercializó y ha despertado un gran interés por investigar su utilidad en el tratamiento de diferentes enfermedades. Por sus características se está utilizando para la recuperación hematopoyética después de la ablación de la médula ósea para trasplante o posterior a la quimioterapia para el cáncer, para tratamiento de enfermedades infecciosas y como adyuvante de vacunas; además, se ha planteado su aplicación local en la mucositis después de quimio y radioterapia, y en las úlceras crónicas.

### **Factor estimulante de colonias de granulocitos**

Se produce a partir de los monocitos, fibroblastos y células endoteliales y actúa sobre células progenitoras mieloides y neutrófilos. Su efecto consiste en estimular la proliferación de los precursores de neutrófilos y acelerar su maduración. El G-CSF ejerce fuertes efectos en los precursores granulocíticos sin influir mu-

cho sobre plaquetas o macrófagos, por lo cual tiene menos efectos adversos pues no activa macrófagos ni eosinófilos. Su acción se refleja por la liberación de neutrófilos maduros a partir de las reservas de almacenamiento y en el acortamiento del ciclo de maduración en las células progenitoras.

### **Interleuquina 3**

Es producida principalmente por los linfocitos T CD4+ activados. Esta citoquina actúa sobre los progenitores más inmaduros en la médula ósea y favorece su expansión hacia los diferentes tipos celulares maduros que se conocen, por lo cual también se ha denominado panhemopoyetina. También la producen queratinocitos, células NK, mastocitos, células endoteliales y monocitos. Es una proteína de 15 a 17 kDa. El gen que codifica esta proteína se encuentra en el cromosoma 17 y está localizado cerca de otros genes que codifican citoquinas como GM-CSF, M-CSF, IL-4 e IL-5.

#### **Inductores de la síntesis de IL-3**

Su producción es inducida por la activación de los linfocitos T y es inhibida por glucocorticoides y por la ciclosporina A.

#### **Receptores y Mecanismo de acción**

El receptor consta de dos subunidades, un componente de unión a citoquinas común a la familia de receptores tipo I y de una subunidad compartida con la IL-5 y con el GM-CSF. Utiliza la vía de JAK/STAT para su señalización intracelular.

#### **Acciones biológicas**

- Estimula la proliferación y diferenciación del precursor mielóide para generar las diversas líneas celulares hematopoyéticas.

- Aumenta la proliferación de mastocitos y macrófagos e induce la síntesis de histamina por mastocitos y macrófagos. Previene la expresión de CMH II inducida por IFN- $\gamma$ .

#### Uso clínico

Reconstitución de médula ósea, en asocio con otros factores estimulantes de colonias.

### Interleuquina 7

La IL-7 es secretada constitutivamente por las células estromales de la médula ósea y las células tímicas; los queratinocitos humanos también han mostrado expresión y secreción de esta citoquina. La IL-7 es una proteína de 17.4 kDa, cuya información está codificada en la región cromosómica 8q12-q13.

#### Receptores y Mecanismo de acción

Existe un receptor de membrana para IL-7 altamente glicosilado de 76 kDa, también denominado CD127, el cual se expresa en los linfocitos T activados. Además, existe un receptor de 90 kDa que se expresa solamente en linfocitos T no estimulados. La capacidad de proliferar de los linfocitos está relacionada con la expresión del receptor de 76 kDa. Estos receptores también se expresan en linfocitos pre-B y sus progenitores, pero no en células B maduras. La transducción de señales mediada por este receptor esta relacionada con la proteína quinasa Fyn, también involucrada en la activación de los linfocitos T mediada por el TCR.

#### Acciones biológicas

La IL-7 es un factor de crecimiento de las células T. Por los hallazgos en ratones "knock-out" para el gen de la cadena  $\gamma$  común de las interleuqui-

nas 2, 4, 13 y 15 o de JAK 3, se puede deducir que esta citoquina es vital para la ontogenia de los linfocitos T, debido a que estos animales sufren una linfopenia severa tanto B como T. Pacientes con deficiencia en JAK-3 o en la cadena  $\gamma$  común cursan con inmunodeficiencia combinada severa debido a este defecto; sin embargo, a diferencia de los ratones, el defecto se encuentra fundamentalmente en los linfocitos T, pues parece que los linfocitos B humanos son menos dependientes de esta citoquina para su diferenciación.

### Eritropoyetina

La EPO es el principal factor regulador de la producción de la línea eritroide. La forma circulante de EPO es una glicoproteína de 30 kDa producida en los riñones y en menor medida por hígado y macrófagos de médula ósea. La EPO actúa sobre células progenitoras eritroides, megacariocíticas y endoteliales. La sobreexpresión de EPO está asociada con policitemias primarias y secundarias. Los niveles deficientes de producción de EPO se asocian con ciertas formas de anemia que incluyen las debidas a falla renal, infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, SIDA, hipotiroidismo, desnutrición y anemia del prematuro.

### Factores de crecimiento

El nombre de factor de crecimiento es incorrecto, debido a que la misión de estas moléculas no constituye solo la promoción del crecimiento celular sino que poseen otras acciones importantes, como por ejemplo mantienen la sobrevivencia celular, inician la mitogénesis, estimulan la migración de las células, producen cambios en los fenotipos que influyen en la invasión celular o la apoptosis. Estos factores actúan a concentraciones muy bajas (en el

orden de los picogramos). Todos los factores de crecimiento poseen receptores en las células, que permiten que transmitan señales a su interior; esto se debe a que ellos mismos tienen actividad de tirosina quinasa o serina/treonina quinasas o a que se encuentran asociados a proteínas que tienen esta actividad. Cuando estos receptores son estimulados se induce su fosforilación y activan una cascada de señales que finaliza en la activación de un conjunto de genes. A su vez, los eventos de activación deben regularse y para ello, existen otros mecanismos que controlan esta activación a distintos niveles:

- Transcripción y traducción del gen del factor de crecimiento.
- Modulación de la emisión de señal por el receptor.
- Control de la respuesta celular por moléculas con acción opuesta a la respuesta inicial.
- Control extracelular por la disponibilidad del factor de crecimiento que es atrapado en la matriz extracelular.

Los factores de crecimiento afectan el ciclo celular, el cual se puede diferenciar en varias fases dependiendo del contenido de DNA de la célula. Por lo tanto, existe una fase, denominada profase o S en la que se duplica el DNA sin que aparezca división celular; a esta fase le sigue la fase G2 en que la célula posee doble contenido de DNA; inmediatamente después se produce la fase M, que se caracteriza por la división del DNA del núcleo y división celular (mitosis). Las células hijas pasarán por una fase G1, antes de que se duplique su DNA y se reinicie el proceso. Dentro de un mismo tipo de células, la duración de este ciclo es variable, lo cual depende fundamentalmente de la duración de la fase G1, donde se ejerce la regulación del proceso. El número de divisiones que una progenie de células realizan está progra-

mado; así, las células se dividen hasta que permanezcan definitivamente en la fase G1 y se produzca la senescencia. Este consistirá en el control interno del ciclo celular.

Por otro lado, puede suceder que las células cesen de proliferar, pero retengan la capacidad de dividirse posteriormente, es la denominada quiescencia celular; a esta detención del proceso en G1 también se le denomina como fase G0. Estas células pueden entrar de nuevo en fase G1 por estímulos externos que las inducen a proliferar, lo cual se logra mediante moléculas a las que se han denominado factores de crecimiento; por esta razón, se denomina control externo del ciclo celular. Mediante estudios con cultivos de células se observó que estos factores de crecimiento eran transportados por el suero; son producidos por gran número de células y los requerimientos son muy variables entre las células.

Los factores de crecimiento están agrupados en varias familias:

- PDGF
- TGF- $\alpha$  y TGF- $\beta$
- FGF
- EGF
- ILGF 1 y 2

De los anteriormente mencionados se detallará la acción de un factor de crecimiento que es importante en la regulación de la respuesta inmune:

#### *Factor transformante de crecimiento Beta*

La principal acción del TGF- $\beta$  en el sistema inmune consiste en inhibir la proliferación y activación de los linfocitos y otros leucocitos. El TGF- $\beta$  es una proteína homodimérica que se sin-

teiza en forma de precursor y se activa por corte proteolítico. Es secretado por linfocitos T activados por el antígeno, mononucleares activados por LPS, plaquetas y células endoteliales, entre otras. Existen 5 isoformas conocidas de TGF- $\beta$ , que poseen una alta homología entre ellas. Todas las isoformas son liberadas en una forma inactiva o latente, que posteriormente son activadas al disociar el complejo LAP. Cada una de las diferentes isoformas están codificadas en genes diferentes y son expresadas diferencialmente.

#### *Receptores y Mecanismo de acción*

Existen tres tipos de receptores para TGF- $\beta$ , los tipo I y II están expresados preferencialmente en células progenitoras hematopoyéticas y el tipo III en casi todas las células, excepto células linfoides y endotelio. La transducción de señales involucra proteínas G y dominios tirosina quinasa específicos en cada receptor.

#### *Acciones biológicas*

- El TGF- $\beta$  en general actúa inhibiendo los efectos de un sin número de células proinflamatorias, pero particularmente inhibe la pro-

liferación y diferenciación de los linfocitos T y la activación de los macrófagos. Por lo anterior, juega un papel importante en la homeostasis de la respuesta inflamatoria.

- Es el más potente inhibidor de células epiteliales transformadas, células endoteliales, fibroblastos, neuronas, linfocitos y otros subtipos celulares hematopoyéticos.
- Estimula la producción de anticuerpos de tipo IgA.
- Induce expresión selectiva de proteínas de la matriz extracelular e integrinas leucocitarias.

#### *Uso clínico*

Potente regulador de cicatrización de heridas y osificación, por lo cual puede ser utilizado para la cicatrización, para la osteoporosis y posiblemente para acelerar la curación de fracturas óseas.

- Sus antagonistas pueden ser utilizados para detener procesos fibróticos, asociados con el aumento de su actividad.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Abbas K, Lichtman A, Jordan S. Citoquinas. In: Abbas K, Lichtman A, Jordan S, eds. Inmunología celular y molecular. New York: Interamericana; 2001.
2. Hill N, Sarvetnick N. Cytokines: promoters and dampeners of autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2002;14:791-7.
3. Oppenheim JJ, Gery I. From lymphodrek to interleukin 1 (IL-1). *Immunol Today* 1993;14:232-4.
4. Ramadori G, Armbrust T. Cytokines in the liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:777-84.
5. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998;67:227-64.
6. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000;12:121-7.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/2003>. Búsqueda por bases de proteína y OMIM.
8. <http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi> Ibelgaufts H. COPE Cytokines Online Pathfinder Encyclopaedia. In: Ibelgaufts H.; 2003.
9. [http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF\\_Database/cytweb/](http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF_Database/cytweb/)
10. [http://www.umdj.edu/pathnweb/genpath/lec\\_1/lec\\_1.htm](http://www.umdj.edu/pathnweb/genpath/lec_1/lec_1.htm) Izaguirre A. Molecular mediators: Cytokines. In: Izaguirre, AG; 2003.