

Interleuquina 13: una nueva citoquina con propiedades similares a la interleuquina 4

LEONARDO VARGAS

La Interleuquina 13 es una citoquina recientemente descrita producida por linfocitos TH₂. Su principal papel fisiológico está relacionado con la supresión de las funciones citotóxicas e inflamatorias de los monocitos/macrófagos, lo que indica que puede ser un potente modulador de la respuesta inmune *in vivo*. Además, ejerce una función importante en el control de la inmunorreactividad de los linfocitos B (potencia la expresión de CD23, MHC-II e induce la síntesis de IgE e IgG₄). El gen de la IL-13 humana se encuentra ubicado en el cromosoma 5q23-31, adyacente a los genes que codifican para la IL-4 y otros factores de crecimiento hematopoyéticos e inmunorreguladores como la IL-3, GM-CSF e IL-5. En particular la IL-13 comparte con la IL-4 y la IL-10 la habilidad de inhibir en los macrófagos humanos la producción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 y MIP-1 α . Estos datos indican la importancia de esta citoquina en la inmunorregulación de procesos inflamatorios, alérgicos y autoinmunes.

PALABRAS CLAVE
IL-13

IL-4
CITOQUINAS
INMUNORREGULACIÓN

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha demostrado claramente que la respuesta inmune celular y humoral es regulada por diferentes grupos de linfocitos T CD4⁺, denominados TH1 y TH2. Los linfocitos T CD4⁺ responden a la estimulación antigénica produciendo una serie de proteínas bioactivas denominadas citoquinas, que regulan la maduración, la proliferación y la función de diferentes células que participan en la respuesta inmune contra el antígeno (1,2). Los linfocitos TH1 secretan interleuquina (IL)-2, IL-3, factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral β (FNT- β) e interferón- γ (IFN- γ).

DOCTOR LEONARDO VARGAS VALLEJO, Biólogo, Estudiante del Posgrado en Ciencias Básicas Biomédicas, Laboratorio de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

citoquinas que regulan la respuesta inmune celular por medio de la activación de macrófagos y otras células presentadoras de antígeno (CPA). Los linfocitos TH2 producen IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 y GM-CSF, los cuales suministran ayuda a los linfocitos B para la producción de inmunoglobulinas (Igs) de diferentes isotipos. En ausencia de señales activadoras, las poblaciones de linfocitos T CD4⁺ presentan un patrón de citoquinas menos diferenciado y se denominan TH0. La existencia de estas células sugiere que los linfocitos TH1 y TH2 provienen de un precursor común. Sin embargo, los mecanismos que controlan la diferenciación de células TH1 y TH2 aún no están lo suficientemente claros (2).

Las citoquinas mencionadas poseen diferentes actividades biológicas sobre las células involucradas en la respuesta inflamatoria. Se ha descrito que la IL-1, el IFN- γ , el GM-CSF, los TNF (α y β), la IL-6 y la IL-8, tienen la capacidad de producir un incremento en la adherencia, la quimiotaxis y la migración de leucocitos, en la generación de radicales y metabolitos intermediarios de oxígeno y en la liberación de enzimas proteolíticas. Estos mecanismos se constituyen en elementos de gran significado en el daño tisular (3).

La evolución del proceso inflamatorio y de diversas respuestas inmunológicas depende del balance en la producción de algunas citoquinas en los microambientes específicos respectivos. Por lo tanto, la caracterización de citoquinas nuevas como la IL-13 y el conocimiento de sus propiedades anti-inflamatorias, replantea la naturaleza de la interacción que se presenta en la red de citoquinas y posibilita nuevas estrategias para el manejo de enfermedades inflamatorias, alérgicas y autoinmunes.

La IL-13 humana es una proteína no glicosilada de 132 aminoácidos con una masa molecular de aproximadamente 10 KDa (1,5-10), presenta un 66% de homología en la secuencia de aminoácidos con la proteína P600 o IL-13 murina (4,9,10).

El gen de la IL-13 se encuentra ubicado en el cromosoma 5q23-31 del humano y en el cromosoma 11 del ratón (4,7), en una región común a los genes que codifican para un grupo de factores de crecimiento, inmunorreguladores y hematopoyéticos, que incluyen IL-3, IL-4, GM-CSF e IL-5. Estas proteínas constituyen un grupo de citoquinas de gran importancia en la inflamación alérgica de vías aéreas (asma y rinitis) (11). La proximidad cromosómica y la

alta homología en las secuencias de DNA entre estos genes, sugieren un proceso evolutivo caracterizado por eventos de duplicación génica. Se ha descrito que la producción de IL-13 humana no es exclusiva de los linfocitos T CD4⁺ tipo TH2. Los linfocitos TH0 y TH1, al igual que algunas clonas de linfocitos T CD8⁺ pueden sintetizar IL-13 en respuesta a estímulos mitogénicos o a antígenos específicos (7).

El receptor para la IL-13 (IL-13R) presenta una unidad común con el receptor para la IL-4 (IL-4R), la cual se requiere para la transducción de señales intracelulares; lo anterior podría explicar la semejanza en el comportamiento biológico entre ambas citoquinas (12-14). Sin embargo, la IL-13 no se une a células transfectadas con el gen que codifica para IL-4R, ni el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-IL4 inhibe la acción de la IL-13; estos hallazgos experimentales indican la existencia de dos receptores funcionalmente diferentes para la IL-4 y la IL-13 (15).

EFFECTOS DE LA IL-13 SOBRE LOS MONOCITOS/MACRÓFAGOS

Estudios recientes (1,5-7) que describen los efectos de la IL-13 sola o en combinación con otras citoquinas como la IL-4, el IFN- γ o la IL-10 sobre los monocitos humanos, demuestran que esta proteína induce cambios significativos en el fenotipo y la función de estas células. Además, la IL-13, al igual que la IL-4, potencia la expresión de CD11b, CD11c, CD18, CD29 y VLA-5 (miembros de la superfamilia de las integrinas), lo cual podría explicar el fenómeno de agregación al estimular las células con esta citoquina. Así mismo, se ha establecido que la IL-13, IL-4 e IL-10 inhiben efectivamente la producción de las citoquinas proinflamatorias: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ , TNF α y MIP-1 α (1,6,16-18). Sin embargo, Derocq y cols (19) demostraron que la IL-13 estimula la producción de IL-6 en queratinocitos humanos, indicando que el efecto producido por esta citoquina puede depender del tipo de célula blanco. Otra acción biológica de la IL-13, IL-4 e IL-10 es el potenciamiento de la producción del antagonista para el receptor de la IL-1 (IL-1ra) en monocitos activados con LPS. El IL-1ra (20) es un inhibidor competitivo de la IL-1 α e IL-1 β y actúa a través de la unión a los receptores de la IL-1 α y β . El IL-1ra posee propiedades anti-inflamatorias en la inflamación aguda y cró-

nica (21). Todos estos hallazgos muestran que la IL-4, IL-10 e IL-13 por el hecho de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias e inducir la secreción de IL-1ra pueden tener fuertes actividades anti-inflamatorias.

De otro lado, la IL-13 inhibe la transcripción de las cadenas alfa (p35) y beta (p40) de la IL-12 (7); es posible que este mecanismo de acción suprima el desarrollo de células TH1 y favorezca la generación de una respuesta inmune de tipo TH2 (1,6,7).

Adicionalmente, algunas observaciones indican que la IL-13 regula negativamente los eventos mediados por el IFN- γ , como son la producción de TNF- α , de óxido nítrico (NO) y la activación del macrófago (1,6,18). La supresión del óxido nítrico por la IL-13 conduce a una disminución en la actividad antiparasitaria de los macrófagos activados. Sin embargo, aún no se ha observado ningún efecto de la IL-13 sobre la explosión respiratoria de macrófagos en presencia o ausencia de IFN- γ . De otro lado, la producción de anión superóxido en macrófagos murinos estimulados con forbol miristato acetato (PMA) no es potenciada ni reducida por el tratamiento con IL-13 y aunque se ha reportado que la IL-4 puede estimular la explosión respiratoria en macrófagos murinos, no se descarta la posibilidad de una acción similar por parte de la IL-13 sobre otras células blanco. Evidencias experimentales recientes (1,6) muestran que la IL-13 puede disminuir la capacidad inflamatoria de los monocitos/macrófagos activados, sin ejercer ningún efecto negativo sobre la presentación y el procesamiento antigénico en estas células. Sin embargo Doyle y cols. (16) demostraron a través de análisis citofluorométrico un incremento en la expresión del MHC-II sobre la superficie de los macrófagos murinos tratados con IL-13.

Estos mecanismos de acción por parte de la IL-13, podrían traer como consecuencia un aumento en el número de macrófagos con función fagocítica normal pero con incapacidad de destruir microorganismos. Este fenómeno puede conferir cierta ventaja al agente agresor que infecta al huésped y ser fisiopatológicamente significativo en el desarrollo de infecciones intracelulares (candidiasis y leishmaniosis) (16).

Otra propiedad biológica de la IL-13 es su capacidad para modular negativamente la sialoadhesina (16), una molécula de adhesión que se expresa principalmente en macrófagos localizados en la médula ósea y los tejidos hematopoyéticos y linfoides.

Aunque la función específica de esta molécula no está definida, su regulación negativa por parte de la IL-13, la IL-4 y el IFN- γ podría explicar la disminución en el tráfico de leucocitos a través del endotelio como consecuencia de un microambiente determinado (16,17).

De otro lado, también se ha descrito el efecto positivo de la IL-13 sobre los receptores manosa de macrófagos (MMR); estos receptores producen protección contra el daño tisular, debido a la remoción de hidrolasas lisosomales y a la inducción de la fagocitosis de microorganismos con residuos manosa (16).

La IL-13, al igual que la IL-4, también inhibe la expresión del RNA mensajero (RNAm) que codifica para la IL-10; esta citoquina ha sido identificada como un inmunosupresor general, debido a la regulación negativa de la producción de citoquinas inflamatorias, la expresión del MHC clase II en monocitos y la respuesta de células T y NK (1). Esto podría tener un significado biológico importante en distintas enfermedades inflamatorias crónicas.

Por último, aún se desconocen los mecanismos involucrados en la generación de eventos de señalización de esta nueva citoquina. Sin embargo, Adunyah SE y cols (18) al estimular con diferentes dosis de IL-13 una línea celular precursora de monocitos/macrófagos (U937), suministraron la primera evidencia experimental que demuestra cómo esta citoquina induce una rápida fosforilación de los residuos de tirosina de varias proteínas y activa la proteína quinasa raf-1; ambos efectos son dependientes del tiempo y de la dosis. Estos resultados sugieren que el mecanismo de señalización utilizado por la IL-13 involucra la fosforilación inicial de tirosinas kinasas previa a la activación de las raf-1 kinasas (18).

IL-13 INHIBE LA REPLICACIÓN DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN MONOCITOS

En estudios realizados con monocitos y macrófagos tratados con IL-13 y previamente infectados con HIV se observa un efecto inhibitorio en la replicación del virus (7,24,25). Sin embargo, el DNA proviral se ha detectado en monocitos tratados con IL-13 lo que indica que el HIV no es erradicado. Además, en linfocitos T infectados con HIV, tratados con IL-13 y estimulados con PHA, no se observa inhibición de la replicación viral (24,25). Para establecer el proceso

intracelular por el cual la IL-13 inhibe la replicación del HIV en macrófagos humanos, se requiere realizar estudios adicionales.

Lo poco que se conoce hasta este momento, indica que la IL-13 puede contribuir al mantenimiento de la latencia posterior a la integración del HIV, como consecuencia de la inhibición de la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α en macrófagos. El tratamiento de los pacientes HIV positivos con IL-13 y otras formas de terapia antiviral, podría tener una acción virostática benéfica.

EFFECTO DE LA IL-13 SOBRE LOS LINFOCITOS B

Recientemente, DeFrance y cols (9) reportaron la acción de la IL-13 sobre los diferentes estados del proceso de maduración del linfocito B. En cultivos de linfocitos B fetales más clones de linfocitos T CD4⁺, la IL-13 fue efectiva en inducir la proliferación de los linfocitos B únicamente en presencia de IL-7, de la cual se sabe que promueve la proliferación de precursores de los linfocitos B. En contraste con la IL-4, la IL-13 no parece inducir cambios fenotípicos sobre las células pre-B humanas.

Adicionalmente, esta citoquina tiene la capacidad de potenciar la expresión de CD23/Fc ϵ II (receptor de baja afinidad para la IgE) y de los antígenos del MHC-II en linfocitos B en reposo. Además, estimula la proliferación de linfocitos B en combinación con anticuerpos anti-CD40 e induce la síntesis de IgE e IgG₄ (8,26). Este espectro de actividades biológicas había sido descrito anteriormente como efectos exclusivos de la IL-4. Ahora la IL-13 se convierte en un factor importante, junto con la IL-4, en el desarrollo de enfermedades alérgicas (27).

Punnopen y cols (26) demostraron que el mecanismo de inducción de la síntesis de IgE por la IL-13 no era mediado por la producción de IL-4 en células mononucleares de sangre periférica; en efecto, comprobaron que los anticuerpos dirigidos contra la IL-4 no inhibieron la síntesis de IgE inducida por IL-13, mientras que se bloqueaba completamente la producción de IgE inducida por IL-4. La IL-13 generalmente es menos potente (2 a 4 veces) que la IL-4 en estimular la producción de IgE. Esta citoquina no tiene efecto sinérgico o aditivo con la IL-4 en la inducción de la síntesis de IgE e IgG₄. Lo anterior apoya la idea que la IL-4 y la IL-13 utilizan mecanis-

mos de señalización comunes para estimular la producción de estos dos isotipos de inmunoglobulinas (7,9,26).

CONCLUSIÓN

Todas estas evidencias experimentales indican que la IL-13, junto con la IL-4 y la IL-10, posee una potente actividad antiinflamatoria, debido a su capacidad de suprimir la síntesis de citoquinas proinflamatorias y de regular positivamente la secreción de IL-1ra en los monocitos/macrófagos (Tabla N^o 1). Lo anterior, sugiere que la IL-13 realiza una acción importante en la inmunorregulación de diversos procesos, inflamatorios, alérgicos y autoinmunes (Figura N^o 1).

TABLA N^o 1

ACTIVIDADES BIOLÓGICAS COMPARTIDAS POR LA IL-13 Y LA IL-4 HUMANAS

CÉLULA	EFFECTO
MONOCITOS/ MACRÓFAGOS	+ MHC-II + CD23 + Función de CPA - Citoquina proinflamatoria - Quimoquinas (IL-8, MIP-1 α) + IL-1ra + Integrinas
LINFOCITOS B	+ CD23 + CD71, CD72 + MHC-II + Proliferación + Diferenciación (cambio de isotipo hacia IgE e IgG ₄)

+: incremento

-: disminución

La inmunoterapia con IL-13 evitaría, además, problemas inherentes a la inmunosupresión y podría ser considerada como una alternativa promisoría para la regulación negativa de la inmunopatología mediada por linfocitos T_H1. Sin embargo, toda la información revisada hasta el presente sobre la IL-13, está basada en sus actividades biológicas *in vitro*.

La determinación del papel de la IL-13 en procesos inmunológicos e inflamatorios requiere una mayor investigación con relación al comportamiento de su receptor y de sus efectos biológicos *in vivo*, con el propósito de llegar a modular de una manera eficaz la enfermedad inflamatoria aguda y crónica.

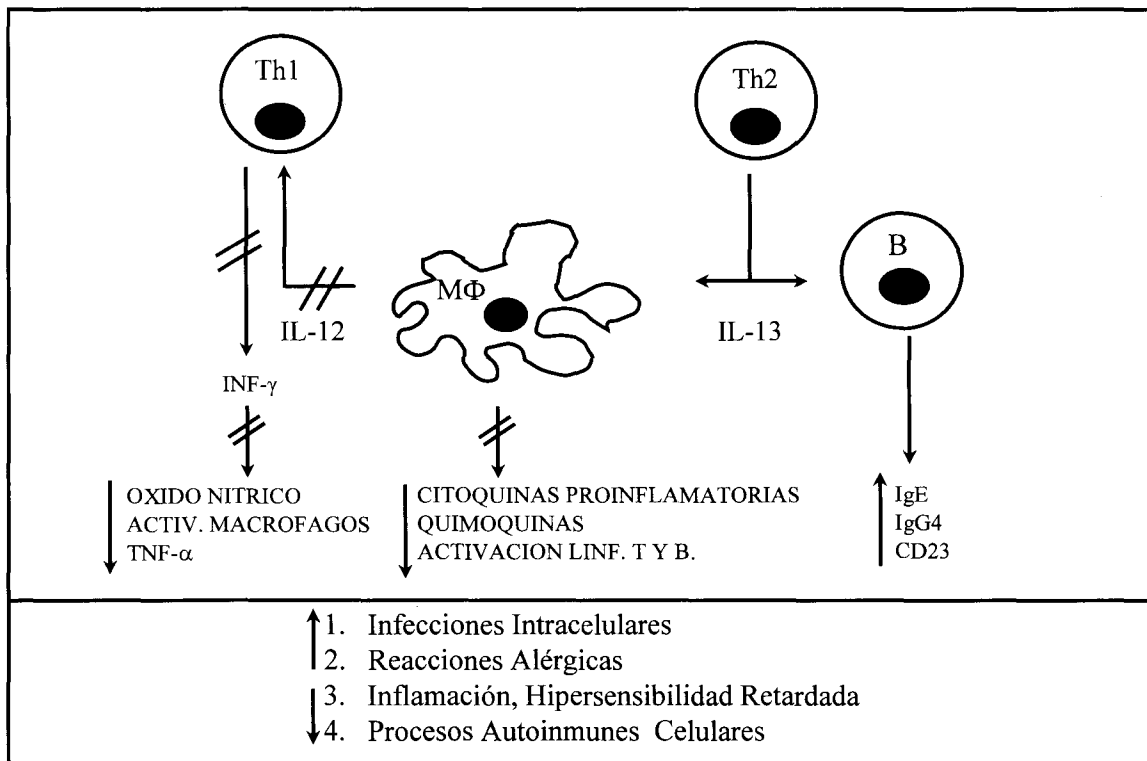


FIGURA Nº 1
EFECTOS DE LA IL-13 EN LA REGULACIÓN DE PROCESOS INMUNOPATOLÓGICOS

SUMMARY

INTERLEUKIN 13: A NEW CYTOKINE WITH PROPERTIES SIMILAR TO THOSE OF INTERLEUKIN 4

Interleukin 13 (IL-13) is a recently discovered cytokine produced by TH2 lymphocytes. Its most important physiological activity relates with suppression of inflammatory and cytotoxic functions of monocytes/macrophages. This suggests that this cytokine could be a potent *in vivo* modulator of the immune response. In addition, IL-13 shows an important role in the control of B cells immunoreactivity (it up-regulates the expression of CD23, MHC-II and induces IgE and IgG₄ synthesis). The human IL-13 gene is located on chromosome 5q23-31, closely linked to genes coding for IL-4 and several immunoregulatory and hematopoietic growth factors such as IL-3, GM-

CSF and IL-5. Particularly, IL-13 shares with IL-4 and IL-10 the ability to suppress the secretion of proinflammatory cytokines like IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 and MIP-1 α by activated human macrophages. These data show the importance of this cytokine in the immunoregulation of inflammatory, allergic and autoimmune processes.

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores Diana García de Olarte y Andrés Jaramillo Ramírez de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Antioquia, por sus oportunas sugerencias en la preparación de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. DE WAAL MALEFYT R, FIGDOR CG, HUIJBENS R, et al. Effects of IL-13 on phenotype, cytokine production and cytotoxic function of human monocytes. *J Immunol* 1993; 151: 6370-6381.

2. ROMAGNANI S. Th1 and Th2 subsets of CD4+ T lymphocytes. *Sci American Sci Med* 1994; 1: 68-77.
3. ROBBINS S. Inflammation and repair. En: COTRAN R, KUMAR V, ROBBINS SL. Pathologic basis of disease. Philadelphia: Saunders WB, 1994: 51-91.
4. MCKENZIE ANJ, LI X, LARGAESPADA DA, et al. Structural comparison and chromosomal localization of the human and mouse IL-13 genes. *J Immunol* 1993; 150: 5436-5444.
5. MINTY A, CHALON P, DEROCQ JM, et al. Interleukin-13 is a new human lymphokine regulating inflammatory and immune responses. *Nature* 1993; 362: 248-250.
6. DOHERTY TM, KASTELEIN R, MENON S, ANDRADE S, COFFMAN RL. Modulation of murine macrophage function by IL-13. *J Immunol* 1993; 151: 7151-7160.
7. ZURAWSKI G, DE VRIES JE. Interleukin-13 and interleukin-4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today* 1994; 15: 19-26.
8. PUNNONEN, DE VRIES JE. Interleukin-13 induces proliferation, Ig isotype switching and Ig synthesis by immature human fetal B cells. *J Immunol* 1994; 152: 1094-1102.
9. DE FRANCE T, CARAYON P, BILLIAN G, et al. Interleukin 13 is a B cell stimulating factor. *J Exp Med* 1994; 179: 135-143.
10. SIRONI M, SCIACCA FL, MATTEUCCI C, et al. Regulation of endothelial and mesothelial cell function by interleukin 13: selective induction of vascular cell adhesion molecule-1 and amplification of IL-6 production. *Blood* 1994; 84: 1913-1921.
11. HOWARTH PH, BRADDING P, QUINT D, REDINGTON AE, HOLTGATE ST. Cytokines and airway inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 725: 69-82.
12. VITA N, LEFORT S, LAURENT P, et al. Characterization and comparison of interleukin 13 receptor with the IL-4 receptor on several cell types. *J Biol Chem* 1995; 270: 3512-3517.
13. OBIRI NI, DEBINSKI W, LEONARD WJ, PURI RK. Receptor for IL-13 interaction with IL-4 by a mechanism that does not involve the common gamma chain shared by receptors for interleukins 2, 4, 7, 9 and 15. *J Biol Chem* 1995; 270: 8797-8804.
14. DEVRIES JE, ZURAWSKI G. Immunoregulatory properties of IL-13: Its potential role in atopic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 175-179.
15. AVERSA G, PUNNONEN J, COCKS BG, et al. An interleukin 4 (IL-4) mutant protein inhibits both IL-4 or IL-13 induced human Immunoglobulin G4 (IgG4) and IgE synthesis and B cell proliferation: support for a common component shared by IL-4 and IL-13 receptors. *J Exp Med* 1993; 178: 2213-2218.
16. DOYLE AG, HERBEIN G, MONTANER LJ, et al. Interleukin-13 alters activation state of murine macrophages in vitro: comparison with IL-4 and IFN- γ . *Eur J Immunol* 1994; 24: 1441-1445.
17. McWILLIAM AS, TREE P, GORDON S. IL-4 regulates induction of sialoadhesin, the macrophage sialic acid-specific receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 10522-10526.
18. ADUNYAH SE, PEGRAM ML, COOPER RS. Interleukin-13 induces rapid tyrosine phosphorylation and activation of raf-1 kinase in human monocytic progenitor cell line U937. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 206: 103-111.
19. DE WAAL MALEFYT R, ABRAMS J, BENNETT B, FIGDOR CG, DE VRIES JE. Interleukin 10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1209-1220.
20. CASH E, MINTY A, FERRARA P, et al. Macrophage-inactivating IL-13 suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J Immunol* 1994; 153: 4258-4267.
21. DEROCQ JM, SEGUI M, POINOT-CHAZEL C, et al. Interleukin 13 stimulates interleukin 6 production by human keratinocytes. Similarity with interleukin-4. *FEBS Letters* 1994; 343: 32-36.
22. MUZIO M, RE F, SIRONI M, et al. Interleukin 13 induces the production of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and the expression of the mRNA for the intracellular (keratinocyte) form of IL-1ra in human myelomonocyte cells. *Blood* 1994; 83: 1738-1743.
23. OHLSSON K, BJORK P, BERGENFELDT M, HAGEMAN R, THOMPSON RC. Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1990; 348: 550-552.
24. MIKOVITS J, MEYERS AM, ORTALDO JR, et al. Interleukin 4 and interleukin 13 have overlapping but distinct effects on HIV production in monocytes. *J Leukoc Biol* 1994; 56: 340-346.
25. MONTANER LJ, DOYLE AG, COLLIN M, et al. Interleukin 13 inhibits human immunodeficiency virus type 1 production in primary blood-derived human macrophages in vitro. *J Exp Med* 1993; 178: 743-747.
26. PUNNONEN J, AVERSA G, COCKS BG, MCKENZIE ANJ, et al. interleukin 13 induces interleukin 4 independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B cells. *Proc Natl Acad Sci* 1993; 90: 3730-3734.
27. GAUCHAT JF, HENCHOZ S, MAZZEI G, et al. Induction of IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993; 365: 340-343.