

## Inmunología para el médico general

# Citocinas

Gloria Bertha Vega Robledo

Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM.

Diversas familias de moléculas o proteínas individuales funcionan como mediadores solubles con actividad biológica y son producidas por casi todas las células del organismo, actúan a través de receptores de la superficie celular y generalmente inducen cambios en su expresión génica. Estas moléculas de señalamiento regulan la función celular en condiciones normales y patológicas.

Inicialmente, de acuerdo con la célula que las generaba recibieron el nombre de **linfocinas** o **monocinas**. Otras se identificaron a través de la función que ejercían, como el factor de necrosis tumoral (TNF) o el transformante de crecimiento (TGF). También se les conoce como **interleucinas (IL)** porque actúan como señales de comunicación entre distintos leucocitos. Como muchas de estas moléculas son secretadas por una gran variedad de células, se les ha llamado acertadamente **citocinas**. No obstante lo anterior, la nomenclatura correspondiente a **IL** resulta útil para continuar con su clasificación, ya que se numeran secuencialmente conforme a su descubrimiento o identificación.

### Características

Son péptidos o glicoproteínas de bajo peso molecular, que se producen *de novo* en los primeros segundos de la activación celular. Tienen una vida media muy limitada, actúan localmente y sólo estimulan a células con receptores específicos.

Difieren de las hormonas en que no son producidas por glándulas especializadas, sino por una gran diversidad de tipos celulares y ejercen su función principalmente en forma autocrina (sobre la célula que las sintetizó, o paracrina, estimulando células adyacentes). Muy pocas actúan a distancia como el TGF y el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), pero otras pueden hacerlo cuando su producción se eleva.

### Funciones

Tienen la capacidad de inducir o inhibir la producción o la actividad de otras citocinas.

Son moléculas con actividad: a) **Pleiotrópica**. Una citocina puede actuar sobre varios tipos celulares y hacerlo de

manera diferente. b) **Redundante**. Distintas citocinas producen efectos similares. c) **Sinérgica** o **antagónica**. Cuando al actuar conjuntamente se potencializan o neutralizan sus funciones.

Reclutan células para la zona del conflicto e inducen la generación de nuevas células. Regulan la duración y magnitud de las respuestas natural y específica.

Además de modular la respuesta inmune, participan en la embriogénesis, la hematopoyesis, la angiogénesis, la cicatrización, el crecimiento y en la interrelación del eje neuro-inmuno-endocrino, entre otras actividades.

### Receptores

Existen receptores solubles y celulares o de membrana. Algunos pueden ser compartidos por las citocinas, como el expresado para la IL-2 (IL-2R), cuya cadena gamma constituye una señal de traducción común para las citocinas IL: 2, 4, 7, 9 y 15. Si este receptor se altera, se produce una inmunodeficiencia combinada severa.

### Mecanismo de acción

Su actividad inicia con la unión específica al receptor. Las señales se transmiten al interior de la célula, principalmente a través de las vías de las proteinquinas Jak activadoras de STAT, del factor de necrosis tumoral (FNT)- TRAF y de la proteína G-GTP. Posteriormente, la señal llega al núcleo y se induce la transcripción que origina cambios importantes en la función y el ciclo vital de la célula, generándose, además, una retroalimentación negativa para inactivar a los receptores membranales.

### Clasificación

Muchas células pueden producirlas; no obstante, los patrones de citocinas secretadas por los linfocitos T de ayuda (TH) indican el tipo celular al que pertenecen y la actividad principal que ejercen:

TH1. IL-2, interferón (IFN) $\gamma$ , FNT. Actúan sobre linfocitos y macrófagos principalmente. Inducen la activación celular.

TH2. IL: 4, 5, 6, 9, 10, 13. Favorecen la función de los linfocitos B y las inmunoglobulinas. Ejercen su actividad principal sobre la respuesta humoral.

TH3. Factor transformante del crecimiento (TGF) $\beta$ . Regula la respuesta inmune, modula la inflamación y finalmente la inhibe; también promueve la cicatrización. Induce tolerancia y la producción de IgA.

A continuación se incluyen otros grupos de citocinas con actividad común en diferentes procesos:

**Inflamación. IL-1, IL-6 y FNT** (activan células endo y epiteliales, estimulan la producción de citocinas; si la secreción es mayor inducen fiebre, síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado y cambios metabólicos sistémicos). **IL-8** (quimioattractante celular, induce expresión de moléculas de adhesión y activación de células endoteliales).

**Hematopoyesis. IL-1** (estimula hematopoyesis), **IL-2** (activa crecimiento de linfocitos B y T), **IL-3** (estimula la producción multilineal de células en médula ósea), **IL-5** (induce proliferación y activación de eosinófilos), **IL-6** (activa diferenciación de T, B y producción de plaquetas), **IL-7** (induce proliferación de linfocitos), **IL-11** (producción de plaquetas), **G-CSF** (factor estimulante de colonias de granulocitos), **M-CSF** (factor estimulante de colonias de monocitos), **FNT** (inhibe la hematopoyesis).

**Antitumorales. IFN $\gamma$ ,  $\alpha$  y  $\beta$ , FNT, LIF** (factor inhibidor de leucemia y melanoma), **IL-2, IL-4 e IL-7**.

**Supresoras. IL-10** (Inhibe producción de IL-2, IF $\gamma$  y citocinas proinflamatorias, actividad antiaterogénica), **IL-13** (inhibe citocinas proinflamatorias), **TGF $\beta$**  (inhibe a las células B, T, NK y a los fagocitos mononucleares).

**Interferones. Tipo I: IFN $\alpha$  y  $\beta$**  (participan en la inmunidad natural e interfieren con la replicación viral, aumentan la expresión de moléculas MHC-I). **Tipo II: IFN $\gamma$**  (estimula la respuesta de linfocitos TH1, tiene actividad antiviral y antiproliferativa, activa fagocitos y diferenciación de T y B, estimula la expresión de IgG2 e IgG3).

**Quimiocinas.** Familia de citocinas estructuralmente similares. Se clasifican de acuerdo a la ubicación de sus residuos conservados de cisteína; actualmente hay cuatro familias. Regulan la migración de los leucocitos circulantes a los tejidos, participan en la inflamación, promueven la an-

giogénesis y la cicatrización, están involucradas en el desarrollo de algunos órganos no linfoides. Pertenecen a este grupo: **IL-8, eotaxina, linfotactina, MCP, RANTES**.

Las citocinas son sintetizadas por casi todas las células y participan en la homeostasis del organismo, por lo que su disminución, así como el exceso en su producción, tienen consecuencias patológicas severas. La administración o el bloqueo de citocinas se han convertido en un blanco terapéutico para deficiencias inmunes, hipersensibilidad, autoinmunidad y cáncer, entre otras patologías. Se deberá profundizar con más estudios al respecto, ya que son tantos y tan distintos los efectos que una misma citocina puede ejercer en las diferentes células del organismo, que posiblemente al administrarla se logren algunos de los efectos deseables ya reconocidos para un grupo de células, pero los que induce en otras, pueden llegar a ser nocivos. Lo anterior es comprensible, ya que el organismo, al enfrentar a un agresor, no produce una citocina aislada, sino varias y siempre en la cantidad precisa para inducir una correcta regulación y la inhibición final del proceso.

## Referencias

1. Dinarello CH. Proinflammatory cytokines. *Chest* 2000; 118: 503-508.
2. Abbas AK, Lichtman A, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA, USA: Saunders Elsevier; 2007.
3. Alexander WS, Hilton DJ. The role of suppressors of cytokine signaling in regulation of the immune response. *Ann Rev Immunol* 2004; 22: 503-529.
4. Waldmann RA. The biology of interleukin-2 and interleukin 15: implications for cancer therapy and vaccine design. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(8): 595-601d, 2006.
5. Charo IF, Ransohoff R. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *New Engl J Med* 2006; 354: 610-621.
6. O'Shea J, Murray P. Cytokine signaling modules in inflammatory response. *Immunity* 2008; 28: 477-487.
7. Kleemann R, Zadelaar T, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Am J Physiol* 2009; 296(4): H987-H996.
8. Bezbradica J, Medzhitov R. Integration of cytokine and heterologous signaling pathways. *Nat Immunol* 2009; 10: 333-339.