

# Mecanismos de señalización involucrados en la resolución de la inflamación

Rodolfo Daniel Cervantes-Villagrana<sup>1\*</sup>, Alberto Rafael Cervantes-Villagrana<sup>2</sup>  
y José Miguel Presno-Bernal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Investigación Clínica, Grupo Diagnóstico Médico Proa, México, D.F.; <sup>2</sup>Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Zacatecas, Zac.; <sup>3</sup>Proyectos e Investigación, Grupo Diagnóstico Médico Proa, México, D.F.

## Resumen

*La inflamación es un proceso fisiológico que permite erradicar un agente patógeno y reparar el tejido lesionado. Es controlada y culminada mediante mecanismos de retroalimentación negativa que permiten restablecer la homeostasis del organismo; pero si la inflamación persiste, genera un proceso deletéreo en enfermedades autoinmunes o puede contribuir a enfermedades como la obesidad y el cáncer. La resolución de la inflamación consiste en la participación de fenómenos fisiológicos que involucran la disminución de la proliferación y maduración de células inmunes, así como en la inducción de la apoptosis y fagocitosis de leucocitos activos, y en la inhibición de la secreción de mediadores inflamatorios y la depuración de los mismos. En este sentido, es plausible orientar la terapéutica para aprovechar los efectos fisiológicos de los receptores que participan específicamente en la resolución de la inflamación mediante agonistas específicos, ya que la terapéutica convencional orientada a la inhibición de mediadores proinflamatorios presenta desventajas a causa de la alteración de otros procesos fisiológicos. En este trabajo se revisan algunos mecanismos asociados con el control de la inflamación y que por ello son objeto de investigación, particularmente los receptores que participan en la transducción de señales y que son relevantes por su potencial terapéutico.*

**PALABRAS CLAVE:** Inflamación. Receptores antiinflamatorios. Vía colinérgica antiinflamatoria. Lipoxinas. Dominios motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina.

## Abstract

*Inflammation is a physiological process, which eliminates pathogens and induces repair of damaged tissue. This process is controlled by negative feedback mechanisms, but if the inflammation persists, it generates a deleterious autoimmune process or can contribute with diseases such as obesity or cancer. The inflammation resolution involves mechanisms such as decrease of proliferation and maturation of immune cells, phagocytosis and apoptosis of immune cells, and decrease of proinflammatory mediators. Therefore, is relevant to study the physiological effects of specific receptors that participate in inflammation resolution and the design of specific agonists as conventional anti-inflammatory therapeutics, without dramatic collateral effects. In this review, we study some mechanisms associated with inflammation inhibition, particularly the transduction of receptors for ligands with anti-inflammatory effects and that are relevant for their potential therapeutic. (Gac Med Mex. 2014;150:440-9)*

**Corresponding author:** Rodolfo Daniel Cervantes-Villagrana, rdancervantes@hotmail.com

**KEY WORDS:** Inflammation. Anti-inflammatory receptor. Cholinergic anti-inflammatory pathway. Lipoxins. ITIM domain.

## Correspondencia:

\*Rodolfo Daniel Cervantes-Villagrana  
Dr. Enrique González Martínez, 109  
Col. Santa María La Ribera, Del. Cuauhtémoc. C.P. 06400  
Méjico, D.F.  
E-mail: rdancervantes@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 07-09-2013  
Fecha de aceptación: 25-01-2014

## Introducción

La inflamación es un proceso fisiológico complejo cuya función es combatir agentes patógenos externos y/o remodelar los tejidos dañados mediante la secreción de diversos mediadores inflamatorios y el reclutamiento de células inmunes<sup>1</sup>. El proceso inflamatorio se caracteriza por la extravasación de líquido al sitio donde se ubica el daño, que produce edema (tumor), aumento del flujo sanguíneo (rubor), aumento en la temperatura local (calor) y activación de terminales aferentes (dolor), así como, ocasionalmente, la pérdida de la función local<sup>2,3</sup>.

Por su duración, la inflamación puede clasificarse en aguda y crónica. La inflamación aguda es crucial para la reparación del tejido, involucra el aumento en el calibre vascular, el incremento de la permeabilidad para proteínas plasmáticas, así como la activación y migración de leucocitos al sitio lesionado. Cuando el estímulo dañino persiste o no hay resolución satisfactoria de la inflamación, se convierte en inflamación crónica<sup>4</sup>. Aunque la inflamación es importante para inducir la reparación del tejido y erradicación de patógenos, la no resolución de la inflamación lleva a un proceso crónico y se convierte en un proceso deletéreo para el huésped<sup>5</sup>.

La resolución de la inflamación consiste en la participación de varios fenómenos fisiológicos que involucran la disminución de la proliferación y maduración de células inmunes, la inducción de la apoptosis y fagocitosis de leucocitos activos, así como la inhibición de la secreción de mediadores inflamatorios y la depuración de los mismos<sup>6</sup>. Estos procesos son regulados cuidadosamente por moléculas señal e interacciones celulares con la finalidad de detener el daño en el tejido, erradicar el agente patógeno y permitir la regeneración tisular (Fig. 1)<sup>7</sup>. Los mecanismos que participan en la resolución de la inflamación son diversos; sin embargo, los mejor caracterizados son: la resolución local por derivados del ácido araquidónico (AA), la resolución por las descargas del sistema nervioso autónomo (SNA), la resolución por citocinas anti-inflamatorias y la resolución por activación de receptores con dominios motivo de inhibición del inmunorreceptor basado en tirosina (ITIM). Además de los mecanismos mencionados, es importante considerar la resolución por la inducción de apoptosis de las células inmunes activas a través de los receptores de muerte, pero el estudio de estos requiere un análisis detallado, por lo que no se describen en esta revisión.

Diversos estudios indican que los procesos inflamatorios, especialmente los crónicos, están asociados con la aparición de enfermedades crónico-degenerativas. Por tanto, estudiar las vías de control inhibitorio de la secreción de mediadores proinflamatorios facilita la generación de mejores estrategias para el tratamiento de enfermedades asociadas a la inflamación, como el asma, la obesidad, la artritis reumatoide y el cáncer, entre otras. A continuación, para un mejor entendimiento se describen brevemente los mecanismos involucrados en la resolución de la inflamación por apartados, de acuerdo a la clasificación antes mencionada.

## Resolución local por mediadores derivados de ácidos grasos

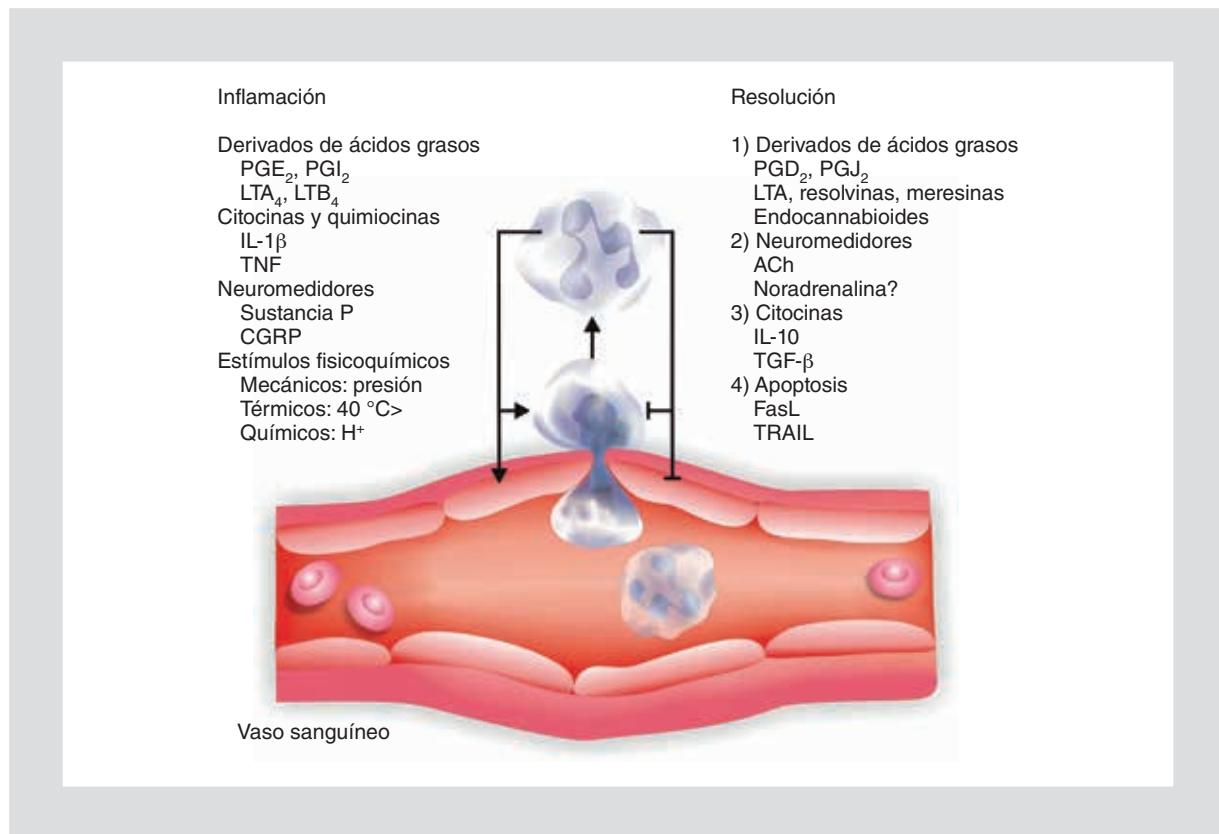
Los diversos derivados del AA, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) modulan la actividad de las células inmunológicas, tienen la capacidad de encender o apagar las células a través de la activación de diferentes receptores y vías metabólicas biosintéticas (Fig. 2)<sup>8</sup>.

### Prostaglandinas D<sub>2</sub> y J<sub>2</sub>

La prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) tiene efecto inmunosupresor a través del receptor DP<sub>1</sub> y, en menor proporción, por la participación del DP<sub>2</sub>; ambos receptores son acoplados a una proteína G (*G protein-coupled receptors [GPCR]*), en particular G<sub>s</sub> y G<sub>i/o</sub>, respectivamente<sup>9</sup>. Los ratones deficientes de la sintasa de la PGD<sub>2</sub> exhiben una respuesta inflamatoria exacerbada, aguda y persistente, en la cual fracasan en resolverla; mientras que los animales con sobreexpresión de la sintasa tienen un proceso inflamatorio ligero<sup>9</sup>. Además, la PGD<sub>2</sub> se somete a una deshidratación no enzimática y forma prostaglandinas de la serie J<sub>2</sub> (PGJ<sub>2</sub>) biológicamente activas: PGJ<sub>2</sub>, Δ12-14-PGJ<sub>2</sub> y 15-deoxy-Δ12-14-PGJ<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>), las cuales se caracterizan por la presencia de una cetona α, β insaturada. Inicialmente, la serie de PGJ<sub>2</sub> se identificó como el ligando natural del receptor γ activador de proliferación de peroxisomas (PPAR-γ). Sin embargo, los mecanismos antiinflamatorios son dependientes e independientes del PPAR-γ, pero convergen en la supresión de las vías de señalización proinflamatorias<sup>8-10</sup>.

### Lipoxinas, resolvinas y protectinas

La ciclooxygenasa 2 (COX-2) produce la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) un eicosanoide que contribuye a la

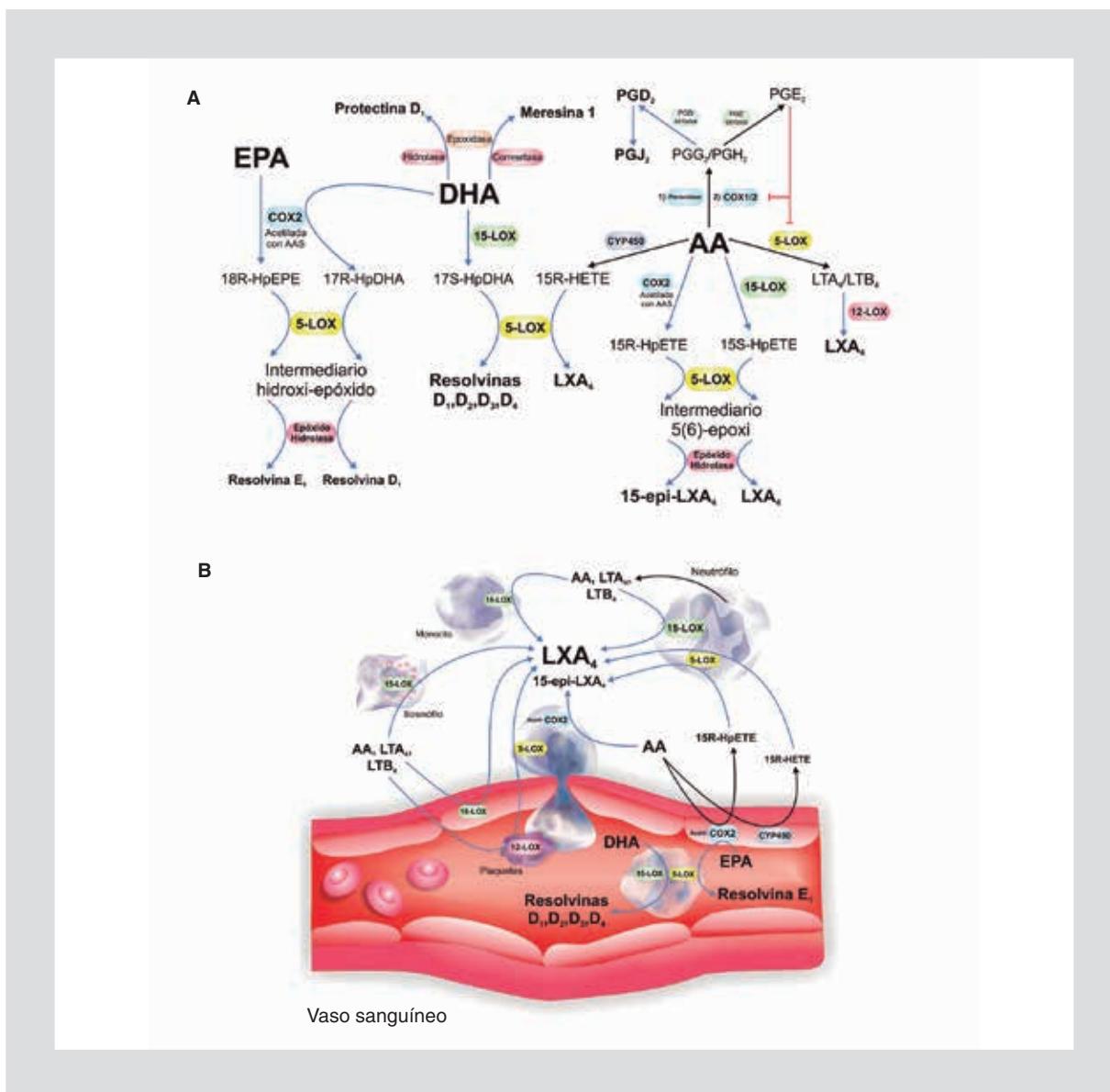


**Figura 1.** Mediadores que participan en la resolución de la inflamación. El proceso inflamatorio se establece por la participación de sustancias proinflamatorias como citocinas, prostaglandinas, neuropéptidos y estímulos fisicoquímicos. Estos estímulos inducen mecanismos de retroalimentación negativa mediante la generación de mediadores solubles y proteínas de señalización que permiten la regulación y resolución del proceso inflamatorio.

inflamación; sin embargo, se ha demostrado que un incremento en la producción de PGE<sub>2</sub> induce una retroalimentación negativa, que ocasiona la inhibición de la COX-2 y la 5-lipooxigenasa (5-LOX); además, induce la expresión de la 15-lipooxigenasa (15-LOX), una enzima encargada de la producción de lipoxinas (LX) en neutrófilos<sup>6</sup>. Las LX son una clase de eicosanoides oxidados que se unen a receptores celulares y bloquean la infiltración de neutrófilos. Las interacciones célula-célula favorecen una transición en los productos araquidónicos, desde leucotrienos proinflamatorios a LX antiinflamatorias<sup>11</sup>. El AA sirve como sustrato de la 5-LOX de neutrófilos para generar el leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) y B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), los cuales tienen una función proinflamatoria. Sin embargo, la infiltración de neutrófilos a los tejidos provee de AA, LTA<sub>4</sub> y LTB<sub>4</sub> a los eosinófilos, monocitos y células epiteliales que expresan 15-LOX, incrementando la producción de LX<sup>11</sup>. De manera bidireccional, las células epiteliales y otras células liberan 15S-hidroxieicosatetraenóico (15S-HETE) y 15R-hidroxieicosatetraenóico (15R-HETE), los cuales son transformados a LX por los neutrófilos. Además,

el LTA<sub>4</sub> derivado de leucocitos es recapturado por plaquetas y metabolizado por la 12-lipooxigenasa (12-LOX) hasta producir la LXA<sub>4</sub> y B<sub>4</sub><sup>10</sup>.

El ácido acetilsalicílico (AAS) dispara la síntesis de la 15-epi-lipoxina A<sub>4</sub> (15-epi-LXA<sub>4</sub>) como resultado de la acetilación del sitio activo de la COX en células endoteliales y epiteliales. La acetilación de la COX favorece la hidroxilación del AA para formar 15R-HETE por acción del citocromo P450 (CYP450) y la actividad posterior de la 5-LOX da lugar a la LXA<sub>4</sub><sup>12</sup>. Además, la COX-2 acetilada por el AAS reproduce la vía de la 15-LOX, modificando la actividad de la enzima acetilada para sintetizar el 15R-hidroxiperoxicostearatetraenoíco (15R-HpETE) a partir del AA y, posteriormente, por la actividad consecutiva de la 5-LOX y la epóxido hidrolasa hasta sintetizar la 15-epi-LXA<sub>4</sub>, una propiedad única de este antiinflamatorio no esteroideo<sup>13,14</sup>. Un mecanismo similar es el de las estatinas (inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa [HMG-CoA reductasa]) y la pioglitazona (agonista PPAR- $\gamma$ ), que inducen la producción de la COX-2 S-nitrosilada, la cual sintetiza el 15R-HpETE, que finalmente



**Figura 2.** Biosíntesis de los derivados lipídicos antiinflamatorios. Las resolvinas son sintetizadas a partir del EPA y DHA, la protectina y meresina se sintetizan a partir del DHA, mientras que las LX y las PG antiinflamatorias se producen a partir del AA. El AAS tiene la particularidad de inducir la síntesis de moléculas exclusivas como la resolvin E1 y la 15-epi-LXA<sub>4</sub>.

se convierte en 15-epi-LXA<sub>4</sub> por la 5-LOX; cabe destacar que las dos modificaciones postraduccionales simultáneas (S-nitrosilación y acetilación) inactivan esta enzima<sup>13</sup>.

El receptor identificado para las LX se conoce como *formyl peptide receptor-like* (FPRL1), también llamado ALXR, y es un receptor acoplado a la proteína G que, además, puede activarse por la anexina 1 (ANXA1) y la proteína amiloide sérica A (SAA); estos ligandos son potentes inhibidores de los procesos de migración, fagocitosis<sup>15,16</sup> y secreción de citocinas desde leucocitos en modelos *in vitro* e *in vivo*, lo que culmina en

la atenuación del proceso inflamatorio<sup>17-19</sup>. El efecto de las LX incluye también la inducción del aclaramiento de los neutrófilos apoptóticos por macrófagos *in vitro* y en sitios de inflamación *in vivo*<sup>20</sup>.

En los últimos años se han descubierto otros derivados de ácidos grasos también caracterizados por una actividad antiinflamatoria, entre los que se incluyen las resolvinas, las protectinas y las meresinas<sup>3,21</sup>. Estos mediadores lipídicos son sintetizados a partir de ácidos grasos diferentes al AA, esto es, el DHA y EPA, conocidos como omega-3 polyunsaturated fatty acid ( $\omega$ -3 PUFA) o aceites de pescado<sup>3</sup>.

Las resolvinas de la serie D ( $D_1$ ,  $D_2$ ,  $D_3$  y  $D_4$ ), la protectina  $D_1$  y la meresina 1 derivan del DHA<sup>14</sup>, y a partir del EPA se sintetizan las resolvinas de la serie E por una vía dependiente de la actividad de la COX-2 acetilada por el AAS como un mecanismo antiinflamatorio adicional del fármaco<sup>14</sup>. La resolina  $E_1$  interacciona con el receptor de LTB<sub>4</sub> (BLT1) y con un efecto de agonista parcial/antagonista en neutrófilos<sup>22</sup>. Durante la inflamación, la vía de señalización activada por la PGE<sub>2</sub> y por la PGD<sub>2</sub> inicia la transcripción de la enzima 15-LOX, requerida para la generación de LX, así como de las resolvinas y protectinas, como un *switch* para comenzar la resolución de la inflamación<sup>20</sup>. La identificación de los ligandos lipídicos endógenos y sus efectos fisiológicos a través de los GPCR antes huérfanos representa un gran avance en la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos, ya que el descubrimiento o síntesis de agonistas específicos a dichos receptores permitirá generar un nuevo arsenal terapéutico en el tratamiento de enfermedades autoinmunes y otras asociadas a procesos inflamatorios crónicos (Fig. 2).

## **Endocannabinoides**

Los endocannabinoides como la anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG) están involucrados en aspectos conductuales, como la memoria, el aprendizaje, el sistema de recompensa, la adicción y la ansiedad. Sin embargo, los cannabinoides endógenos disminuyen la migración de células dendríticas a través del receptor CB<sub>2</sub>, lo que ocasiona el control del proceso inflamatorio<sup>23</sup>; además, se ha demostrado que inhiben la producción de interleucinas (IL-2) en células T activadas, disminuyendo así la expansión clonal, lo cual favorece la inmunosupresión<sup>24</sup>. El receptor CB<sub>2</sub> se expresa abundantemente en las células del sistema inmunológico y de manera diferencial, como se muestra a continuación: linfocitos B > *natural killers* (NK) > monocitos > neutrófilos > linfocitos T CD8+ > linfocitos T CD4+<sup>25,26</sup>. Los cannabinoides como el Δ<sup>9</sup>-THC suprimen la liberación de citocinas proinflamatorias, principalmente del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) en células B y T<sup>27</sup>. Su efecto antiinflamatorio se observa en varios modelos animales de dolor inflamatorio<sup>28</sup>. El Δ<sup>9</sup>-THC puede inhibir la respuesta inmune antitumoral inicial a través del receptor CB<sub>2</sub>, ya que induce en células T la liberación de las citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β)<sup>29</sup>. Por otro lado, los cannabinoides son bien conocidos por sus efectos psicoactivos

sobre el sistema nervioso central (SNC), por lo cual no descartamos que sus efectos sobre núcleos neuronales proporcionen una modulación sobre el sistema inmune a través de los circuitos que integran la información sensorial aferente y la eferente autonómica.

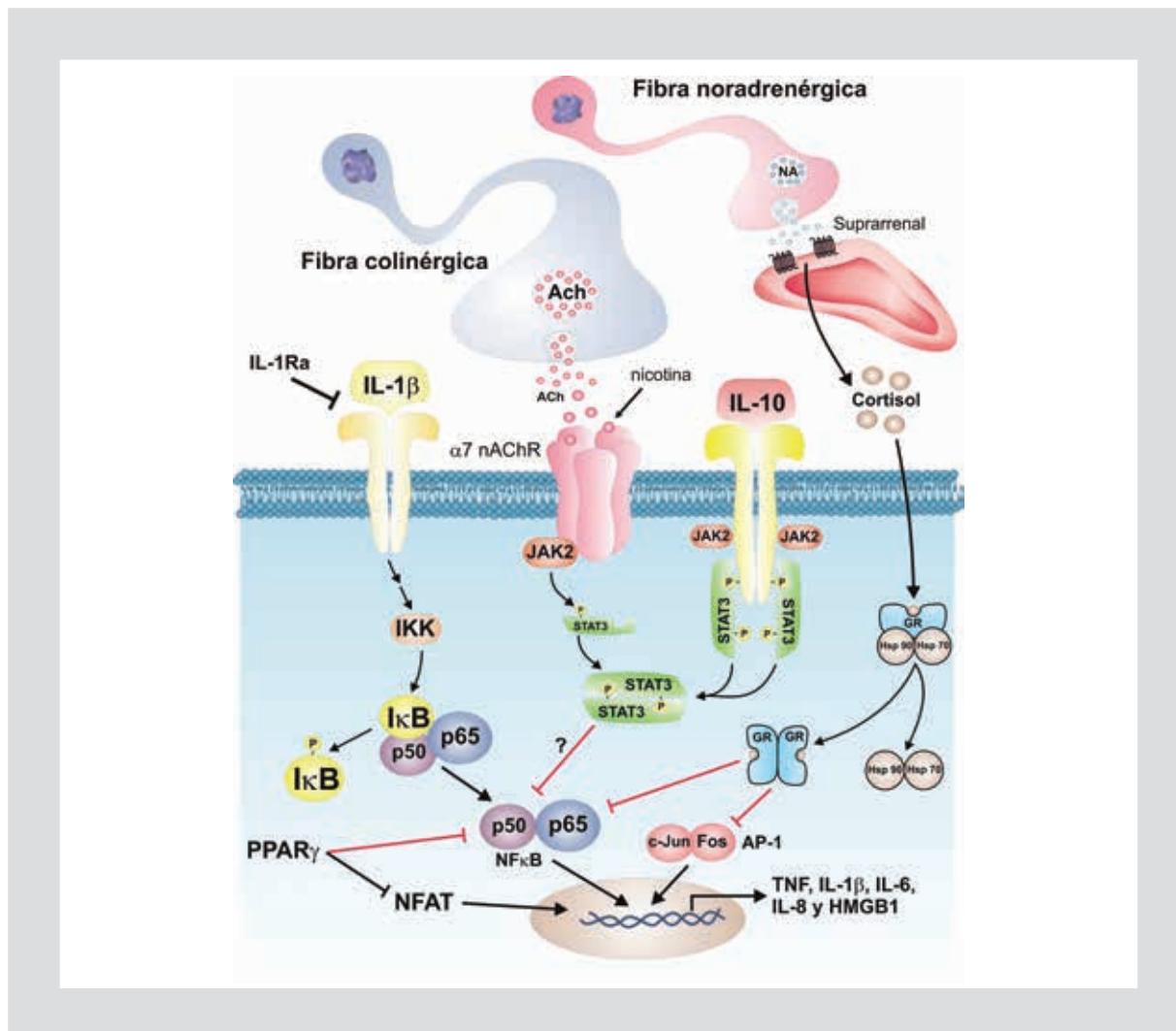
## **Resolución por las descargas del SNA**

El sistema nervioso modula la respuesta inmunológica mediante distintas vías, como son el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como las terminales aferentes primarias y eferentes autónomas (reflejo colinérgico por la activación de receptores nicotínicos α7)<sup>30</sup>. El SNA es un eslabón en la interacción del sistema inmune y el sistema nervioso, y las eferencias del simpático y del parasimpático inervan a los tejidos linfoideos como el timo, la médula ósea, el bazo, los nodos linfáticos y el tejido linfoide asociado al intestino<sup>31</sup>.

### **Reflejo colinérgico (vía colinérgica antiinflamatoria)**

La liberación de acetilcolina (ACh) desde las terminales del SNA parasimpático inhibe la secreción de TNF-α y la síntesis de citocinas en macrófagos viscerales<sup>6</sup>. Esto se debe a la existencia de un reflejo vagal que inicia con la activación de terminales aferentes del nervio vago por estímulos como el lipopolisacárido (LPS) de bacterias gram negativas o por las citocinas proinflamatorias. En respuesta al estímulo, hay un reflejo motor del nervio vago que suprime la producción de citocinas (Fig. 3). La principal inervación eferente del vago que participa en el reflejo colinérgico inmunosupresor es sobre el bazo<sup>32</sup>.

Las células del sistema inmune expresan receptores para acetilcolina (AChR), los cuales transducen una señal intracelular inhibidora; el receptor colinérgico mejor caracterizado en el proceso es el nicotínico compuesto por la subunidad α7 (α7 nAChR). A pesar de que el mecanismo transduccional involucrado en el control de la liberación de citocinas no es claro, se sabe que la interacción receptor-ligando culmina con el decremento de la translocación del factor de transcripción del factor nuclear κB (NF-κB) y produce la activación de STAT3 vía la fosforilación por JAK2, una cinasa reclutada por α7 nAChR que evita el progreso de la inflamación (Fig. 3)<sup>33</sup>. La estimulación del nervio vago o la administración de agonistas α7 nAChR inhibe la síntesis y liberación de TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 y HMGB1; es posible revertir el efecto con un antagonista del receptor nicotínico como clorisondamina<sup>34</sup>.



**Figura 3.** Modulación de la inflamación por el SNA. La descarga de ACh desde las terminales parasimpáticas estimula los receptores nicotínicos  $\alpha_7$  en las células inmunes que promueven la inhibición del factor de transcripción NF- $\kappa$ B mediante la activación de STAT3, similar a la señalización del receptor para IL-10. Las descargas simpáticas sobre la corteza suprarrenal induce la secreción de cortisol, que activa los receptores a glucocorticoides intracelulares que promueven la inmunosupresión.

Sin embargo, los ratones *knock out* de la subunidad  $\alpha_7$  del receptor nicotínico no presentan una inhibición de la secreción de TNF- $\alpha$  posterior a la estimulación del nervio vago, y durante la endotoxemia la concentración de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6 es más alta que en los ratones silvestres. Esto implica que el oligonucleótido antisentido para  $\alpha_7$  (que limita la cantidad disponible de esta subunidad), revierte el efecto inhibidor de la nicotina sobre la secreción del TNF- $\alpha$  inducida por LPS en macrófagos humanos, no así los oligonucleótidos para  $\alpha_1$  y  $\alpha_{10}$ <sup>35</sup>. La hormona adrenocorticotropina (ACTH) estimula la actividad eferente del nervio vago en ratas, y quizás es el neurotransmisor involucrado a nivel central<sup>32</sup>. Algunos fármacos antiinflamatorios pueden estimular las descargas colinérgicas del vago, como es el caso del CNI-1493

en la inflamación aguda por carragenina<sup>36</sup>, lo que ocasiona que la inflamación disminuya.

### Tono simpático en la inflamación

Por otro lado, la estimulación del SNA simpático produce la liberación de noradrenalina sobre los órganos linfoides, además de la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal<sup>37</sup>. El efecto de las catecolaminas sobre las células del sistema inmune es controversial. Durante la sepsis, la activación del receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico en el SNC disminuye el tono simpático y el efecto se asocia con la disminución en la producción y liberación de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ) desde células del sistema inmune periféricas<sup>38</sup>.

La noradrenalina disminuye la fagocitosis de bacterias por macrófagos maduros a través del incremento de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) posterior a la activación de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos<sup>39</sup>. Además, las catecolaminas inducen la apoptosis de linfocitos a través de los receptores  $\alpha_1$  y  $\beta_2$ -adrenérgicos con la activación de la proteína cinasa C (PKC) y proteína cinasa A (PKA), respectivamente, lo que propicia una disminución de la respuesta inflamatoria<sup>40</sup>. Por lo anterior, los procesos de muerte celular independientes a la activación de los receptores de la muerte como *Fas Cell Surface Death Receptor* (Fas) y *TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor* (TRAIL-R) son un campo poco estudiado; sin embargo, la comprensión de los mecanismos de muerte inducida por GPCR permitirá generar y ofrecer una terapéutica controlada y más eficaz en procesos inflamatorios crónicos.

La activación del eje hipotálamo, hipófisis adrenal, contribuye de manera importante en la modulación de la respuesta inmunológica. El cortisol es un derivado del colesterol liberado de la corteza suprarrenal en respuesta al estrés y el tono simpático. El cortisol activa el receptor para glucocorticoides (GR), que se localiza en el citosol unido a proteínas de choque térmico (Hsp90 y 70). Al unirse el cortisol al receptor se transloca al núcleo de la célula para modular la transcripción de genes (Fig. 3)<sup>41</sup>.

### Resolución por citocinas antiinflamatorias

La interleucina 10 y el TGF- $\beta$  son las principales citocinas antiinflamatorias que participan en la resolución de la inflamación. Tanto la IL-10 como el TGF- $\beta$  son secretados por distintos linajes celulares, como linfocitos T reguladores (Treg)<sup>42,43</sup> y por *myeloid-derived suppressor cells* (MDSC)<sup>44</sup>. El receptor para IL-10 (IL-10R) pertenece a los receptores tirosina cinasa con actividad extrínseca a través de la activación de la enzima JAK2 y la fosforilación posterior de las STAT3. Estos mecanismos transducciónculminan en la proliferación de la célula que contiene el receptor y la acentuada disminución de la respuesta inmunológica<sup>45</sup>.

Por su parte, el receptor de TGF- $\beta$  tiene actividad serina/treonina cinasa y en presencia del ligando produce la activación de las Smads (formación del heterodímero entre Smad 2 o 3 y Smad 4), que pueden modular la expresión génica de citocinas proinflamatorias; además, se ha demostrado que puede inducir apoptosis en las células con receptores a TGF y propiciar una disminución en el proceso inflamatorio<sup>46</sup>.

### Resolución por activación de receptores con dominios ITIM

La inflamación inducida por la interacción inmunoglobulina E (IgE)-antígeno en la membrana de las células cebadas propicia las reacciones anafilácticas en los pacientes y puede ser letal, por lo tanto, las investigaciones enfocadas en determinar los mecanismos que pueden inhibir la desgranulación inducida por IgE-antígeno en células cebadas son relevantes para el diseño de estrategias terapéuticas<sup>47</sup>. La superfamilia de receptores inhibidores mejor caracterizados consiste en aquellos que presentan una secuencia consenso denominada ITIM en la región citoplasmática del receptor (Tabla 1). El ITIM es un motivo compuesto de seis aminoácidos (Ile/Val/Leu/Ser)-X-Tyr-X-X-(Leu/Val), donde X representa cualquier aminoácido. La fosforilación de la tirosina (por cinasas de la familia de Src) recluta fosfatases con dominios *Src homology 2* (SH2), por ejemplo las *SH2-containing phosphatase-1* (SHP-1) y SHP-2, y el receptor Fc $\gamma$ RIIB recluta a *SH2 domain-bearing inositol 5-phosphatases-1* (SHIP-1). La función de estas fosfatases es desfosforilar las tirosinas del motivo de activación del inmunorreceptor basado en tirosina (ITAM) o desfosforilar el fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP<sub>3</sub>)<sup>4</sup>. Los ITAM contienen dos residuos de tirosina separados por 6-8 residuos de aminoácidos y están localizados en la porción intracellular de receptores inductores de la síntesis y liberación de mediadores proinflamatorios, como el receptor de alta afinidad para la IgE (Fc $\epsilon$ RI)<sup>48,49</sup>. Además, los receptores con dominios ITIM han mostrado inhibir la actividad de receptores carentes de secuencias ITAM, como los receptores activados por citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y receptores tipo *Toll*<sup>4</sup>.

Múltiples receptores de la superficie celular que contienen ITIM proveen señales inhibitorias para contrarrestar la activación de las células inmunes. Los receptores inhibitorios se clasifican en dos grupos: los que pertenecen a la superfamilia de receptores para la Ig y los receptores inhibitorios de lectina tipo C (Tabla 1). La superfamilia de receptores para la Ig incluye la familia de receptores CD300 (CD300a y CD300f); en ratones se identificaron los receptores gp49B1 (glicoproteína de superficie de 49 kd), el PIR-B, el receptor de baja afinidad para la IgG o Fc $\gamma$ RIIB (CD32B) y LAIR-1. Los receptores mencionados suprimen la desgranulación de células cebadas mediada por IgE *in vivo* e *in vitro* con la participación de SHP-1 y SHIP-1 en la inhibición de las cinasas Syk y Lyn<sup>4</sup>. La coligación del receptor Fc $\gamma$ RII

**Tabla 1. Receptores involucrados en la resolución de la inflamación presentes en células inmunes**

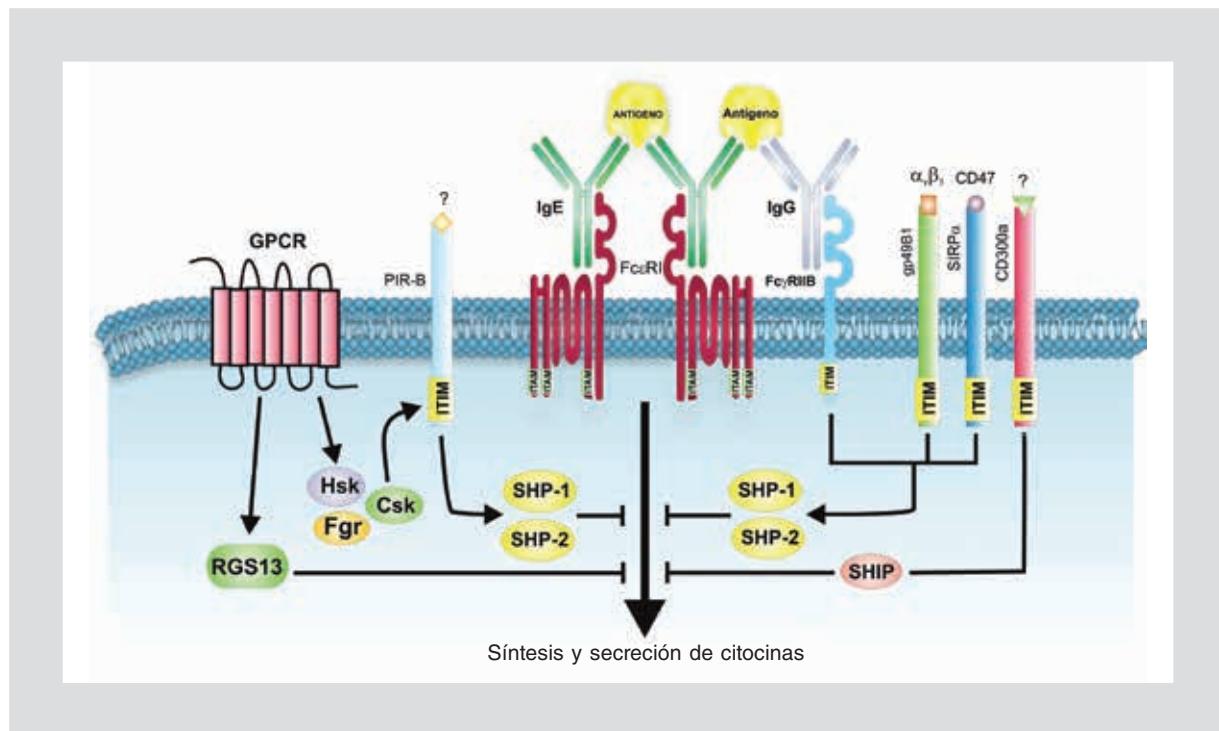
Familia	Receptor	Señalización	Ligando
<b>Superfamilia de receptores para la Ig</b>			
CD300	CD300a CD300f	ITIM	?
ILTs/LIR family	Fc $\gamma$ RIIB gp49B1 PIR-B LAIR-1 LIR-3 Siglec-8 SIRP- $\alpha$	ITIM	Complejos IgG $\alpha\beta\beta_3$ ?
	CD200R	SHIP	CD47 CD200
<b>Receptores inhibitorios de lectina tipo C</b>			
MAFA	MAFA	ITIM	?
<b>Receptores de citocinas antiinflamatorias</b>			
Citocinas	TGF- $\beta$ -R IL-10R	SMADs JAK/STAT3	TGF- $\beta$ IL-10
<b>Receptores nucleares</b>			
Glucocorticoides	GR	Inhibición de NF- $\kappa$ B y aumento de citocinas antiinflamatorias	Cortisol
Ácidos grasos	PPAR $\gamma$	Inhibición de NF- $\kappa$ B y aumento de citocinas antiinflamatorias	PGJ <sub>2</sub> , AEA, PEA, PGl <sub>2</sub>
	PPAR $\alpha$	Inhibición de NF- $\kappa$ B	PGl <sub>2</sub>
<b>Receptores acoplados a proteína G y canales iónicos</b>			
Adrenérgicos	$\beta_2$	Aumento de AMPc	Adrenalina/noradrenalina
Purinérgicos	A <sub>2a</sub>	Aumento de AMPc	Adenosina
Prostanoides	DP <sub>1</sub> /DP <sub>2</sub> EP <sub>2</sub> FPRL1	Aumento de AMPc	PGD <sub>2</sub> PGE <sub>2</sub> LXA <sub>2</sub> , SAA, ANXA1
Cannabinoides	CB <sub>1</sub> y CB <sub>2</sub>	Aumento o disminución del AMPc	Endocannabinoides
Colinérgico	$\alpha$ 7	Canal de Na <sup>+</sup> , JAK/STAT3	ACh, nicotina

PEA: Palmitoylethanolamide

Adaptada de Bischoff SC, et al.<sup>50</sup>, Karra L, et al.<sup>55</sup>, Ravetch JV, et al.<sup>56</sup> and Kuehn HS, et al.<sup>57</sup>.

con el receptor Fc $\epsilon$ RI bloquea las reacciones de anafilaxis en ratón mediante la activación de la fosfatasa SHIP-1<sup>49</sup>. El receptor LAIR-1 puede unirse a la c-Src tirosina cinasa (Csk), una cinasa que regula negativamente las cinasas de la familia Src. También, las cinasas Hck y Fgr fosforilan los ITIM de PIR-B, reclutando a SHP-1 y SHP-2<sup>4</sup>. Las células cebadas carentes del receptor de gp49B1 desgranulan excesivamente en respuesta a complejos antígeno-IgE<sup>6</sup>. Algunas estrategias pueden ser implementadas para evitar la desgranulación de las células cebadas, como son el diseño de agonistas para los receptores inmunosupresores expresados en las células cebadas o moléculas que con la capacidad de competir con el sitio de unión entre el Fc $\epsilon$ RI y la IgE.

Por otro lado, también existen receptores sin el motivo ITIM capaces de inhibir la activación de las cebadas por otros mecanismos poco caracterizados. El retinol, los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgico y las proteínas de la matriz extracelular de unión a CD63 son reportados como inhibidores de la función y proliferación de células cebadas, así como TGF- $\beta$  inhibe el crecimiento de células cebadas intestinales dependiente de *Stem Cell Factor* (SCF) y la IL-10<sup>50</sup>. El SNA parece modular la actividad de las células cebadas, ya que expresan las subunidades  $\alpha$ 4,  $\alpha$ 7 y  $\beta$ 2 del receptor nicotínico<sup>51</sup>. Los receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos inhiben efectivamente la activación dependiente de antígeno<sup>52</sup>. La activación de la PKA tiene efectos reguladores opuestos en la función del canal de calcio activado por la liberación de calcio (CRAC)<sup>53</sup>.



**Figura 4.** Inhibición de la señalización del receptor Fc $\epsilon$ RI en las células cebadas. El receptor de la IgE tiene dominios ITAM que son fosforilados en residuos de tirosina para iniciar la señalización para la secreción inmediata y tardía de mediadores proinflamatorios. Los receptores con dominios ITIM tienen la capacidad de inhibir la señalización de los receptores con ITAM a través de la activación de fosfatasa que retira el grupo fosfato de los residuos de tirosinas. Algunos GPCR pueden interferir en la señalización del receptor Fc $\epsilon$ RI por transactivación del dominio ITIM o por otros mecanismos no aclarados.

Existe una comunicación cruzada entre la señalización de GPCR y la señalización de receptores inhibitorios con ITIM. Las cinasas Hck y Fgr poseen una relación compleja con PIR-B; aunque se desconoce la vía precisa, se sabe que las cinasas Hck y Fgr fosforilan los ITIM del receptor PIR-B, el cual se activa y recluta a SHP-1 y 2 para la desfosfoliación de objetivos desconocidos. El resultado es la supresión de la activación de células inmunes (Fig. 4)<sup>4</sup>. Está claro que la señalización de los GPCR participa en la resolución de la inflamación, incluso las proteínas que participan en la actividad hidrolasa de guanosina trifosfato (GTPasa) de esos receptores. Por ejemplo, las células cebadas carentes de la proteína regulator G-protein signalling (RGS13) o RGS13<sup>-/-</sup> tienen respuestas anafilácticas exageradas inducidas por IgE y mayor concentración de Ca<sup>2+</sup> citosólico en respuesta a varios agonistas del GPCR, por ejemplo adenosina, CXCL12 y C5a. La proteína RGS13 inhibe la desgranulación de células cebadas de manera independiente de la unión a proteínas G, a través de la interacción física con la subunidad reguladora p85 de la PI<sub>3</sub>K, lo que impide la interacción con la proteína Gab2<sup>54</sup>.

## Conclusiones

Diversos estudios indican que los procesos inflamatorios, especialmente los crónicos, están asociados con la aparición de enfermedades crónico-degenerativas y, por lo tanto, estudiar las vías de control negativo de la secreción de mediadores preformados en las células cebadas o en otro tipo de células, como MDSC, ayudará a generar mejores estrategias para el tratamiento de enfermedades como el asma, la obesidad y el cáncer. En este sentido, es plausible orientar la terapéutica en aprovechar los efectos fisiológicos de los receptores que participan específicamente en la resolución de la inflamación mediante agonistas específicos, ya que la terapéutica convencional orientada a la inhibición de mediadores proinflamatorios presenta desventajas a causa de la alteración de otros procesos fisiológicos.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo del Grupo Diagnóstico Médico Proa, la Universidad Autónoma de Zacatecas y el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (IPN) (Cinvestav).

## Bibliografía

1. Chen M, Wang J. Programmed cell death of dendritic cells in immune regulation. *Immunol Rev.* 2010;236:11-27.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2007.
3. Serhan CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol.* 2010;177(4):1576-91.
4. Shik D, Munitz A. Regulation of allergic inflammatory responses by inhibitory receptors. *Clin Exp Allergy.* 2010;40(5):700-9.
5. Chen GY, Nunez G. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(12):826-37.
6. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature.* 2002;420(6917):846-52.
7. Janssen WJ, Henson PM. Cellular regulation of the inflammatory response. *Toxicol Pathol.* 2012;40(2):166-73.
8. Bannenberg G, Serhan CN. Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801(12):1260-73.
9. Trivedi SG, Newson J, Rajakarier R, et al. Essential role for hematopoietic prostaglandin D2 synthase in the control of delayed type hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(13):5179-84.
10. Gilroy DW. Eicosanoids and the endogenous control of acute inflammatory resolution. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(4):524-8.
11. Levy BD, Clish CB, Schmidt B, Gronert K, Serhan CN. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol.* 2001;2(7):612-9.
12. Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(21):9475-9.
13. Serhan CN, Chiang N. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: a new pharmacologic genus. *Br J Pharmacol.* 2008;153 Suppl 1:S200-15.
14. Bannenberg GL. Therapeutic applicability of anti-inflammatory and pro-resolving polyunsaturated fatty acid-derived lipid mediators. *ScientificWorldJournal.* 2010;10:676-712.
15. Perretti M, Chiang N, La M, et al. Endogenous lipid- and peptide-derived anti-inflammatory pathways generated with glucocorticoid and aspirin treatment activate the lipoxin A4 receptor. *Nat Med.* 2002;8(11):1296-302.
16. Hutchinson SA, Baker SP, Scammells PJ. New 2,N6-disubstituted adenosines: potent and selective A1 adenosine receptor agonists. *Bioorg Med Chem.* 2002;10(4):1115-22.
17. Getting SJ, Christian HC, Lam CW, et al. Redundancy of a functional melanocortin 1 receptor in the anti-inflammatory actions of melanocortin peptides: studies in the recessive yellow (e/e) mouse suggest an important role for melanocortin 3 receptor. *J Immunol.* 2003;170(6):3323-30.
18. Clark RL, Johnston BF, Mackay SP, et al. The drug discovery portal: a computational platform for identifying drug leads from academia. *Curr Pharm Des.* 2010;16(15):1697-702.
19. Dufton N, Hannan R, Brancaleone V, et al. Anti-inflammatory role of the murine formyl-peptide receptor 2: ligand-specific effects on leukocyte responses and experimental inflammation. *J Immunol.* 2010;184(5):2611-9.
20. Serhan CN. Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and proresolving mediators. *J Periodontol.* 2008;79(8 Suppl):1520-6.
21. Serhan CN, Hong S, Lu Y. Lipid mediator informatics-lipidomics: novel pathways in mapping resolution. *AAPS J.* 2006;8(2):E284-97.
22. Serhan CN. Systems approach with inflammatory exudates uncovers novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2008;79(3-5):157-63.
23. Adhikary S, Koceda VP, Yen JH, Tuma RF, Ganea D. Signaling through cannabinoid receptor 2 suppresses murine dendritic cell migration by inhibiting matrix metalloproteinase 9 expression. *Blood.* 2012;120(18):3741-9.
24. Klein TW, Newton C, Zhu W, Daaka Y, Friedman H. delta 9-Tetrahydrocannabinol, cytokines, and immunity to *Legionella pneumophila*. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995;209(3):205-12.
25. Bouaboula M, Rinaldi M, Carayon P, et al. Cannabinoid-receptor expression in human leukocytes. *Eur J Biochem.* 1993;214(1):173-80.
26. Galiegue S, Mary S, Marchand J, et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. *Eur J Biochem.* 1995;232(1):54-61.
27. Waldo JP, Zhang X, Shi F, Larock RC. Efficient synthesis of fluorescent 9-ones by the palladium-catalyzed annulation of arynes by 2-haloarenecarboxaldehydes. *J Org Chem.* 2008;73(17):6679-85.
28. Zuardi AW. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(3):271-80.
29. Zhu LX, Sharma S, Stolina M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. *J Immunol.* 2000;165(1):373-80.
30. Waldburger JM, Firestein GS. Regulation of peripheral inflammation by the central nervous system. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(5):370-8.
31. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat Immunol.* 2004;5(6):575-81.
32. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest.* 2007;117(2):289-96.
33. Li J, Mathieu SL, Harris R, et al. Role of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors in regulating tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) as revealed by subtype selective agonists. *J Neuroimmunol.* 2011;239(1-2):37-43.
34. Sun L, Zhang GF, Zhang X, et al. Combined administration of anisodamine and neostigmine produces anti-shock effects: involvement of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(6):761-6.
35. Wang H, Yu M, Ochani M, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature.* 2003;421(6921):384-8.
36. Borovikova LV, Ivanova S, Nardi D, et al. Role of vagus nerve signaling in CNI-1493-mediated suppression of acute inflammation. *Auton Neurosci.* 2000;85(1-3):141-7.
37. Straub RH, Wiest R, Strauch UG, Harle P, Scholmerich J. The role of the sympathetic nervous system in intestinal inflammation. *Gut.* 2006;55(11):1640-9.
38. Quintana A, Muller M, Frausto RF, et al. Site-specific production of IL-6 in the central nervous system retargets and enhances the inflammatory response in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2009;183(3):2079-88.
39. Gosain A, Williams RF, Blakely ML. Distinguishing acute from ruptured appendicitis preoperatively in the pediatric patient. *Adv Surg.* 2010;44:73-85.
40. Jiang Q, Bai T, Shen S, Li L, Ding H, Wang P. Increase of cytosolic calcium induced by trichosanthin suppresses cAMP/PKC levels through the inhibition of adenylyl cyclase activity in HeLa cells. *Mol Biol Rep.* 2011;38(4):2863-8.
41. Li FC, Chan JY, Chan SH, Chang AY. In the rostral ventrolateral medulla, the 70-kDa heat shock protein (HSP70), but not HSP90, confers neuroprotection against fatal endotoxemia via augmentation of nitric-oxide synthase I (NOS I)/protein kinase G signaling pathway and inhibition of NOS II/peroxynitrite cascade. *Mol Pharmacol.* 2005;68(1):179-92.
42. Roncarolo MG, Gregori S, Battaglia M, Bacchetta R, Fleischhauer K, Levings MK. Interleukin-10-secreting type 1 regulatory T cells in rodents and humans. *Immunol Rev.* 2006;212:28-50.
43. Namba K, Kitaichi N, Nishida T, Taylor AW. Induction of regulatory T cells by the immunomodulating cytokines alpha-melanocyte-stimulating hormone and transforming growth factor-beta2. *J Leukoc Biol.* 2002;72(5):946-52.
44. Lechner MG, Liebertz DJ, Epstein AL. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Immunol.* 2010;185(4):2273-84.
45. El Kasmi KC, Holst J, Coffre M, et al. General nature of the STAT3-activated anti-inflammatory response. *J Immunol.* 2006;177(11):7880-8.
46. Zakrzewicz A, Kouri FM, Nejman B, et al. The transforming growth factor-beta/Smad2,3 signalling axis is impaired in experimental pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1094-104.
47. Wiggin SJ, Furtado PB, Armour KL, et al. An immunoglobulin E-reactive chimeric human immunoglobulin G1 anti-idiotypic inhibits basophil degranulation through cross-linking of Fc epsilon RI with Fc gamma RIIb. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):313-9.
48. Blank U, Rivera J. The ins and outs of IgE-dependent mast-cell exocytosis. *Trends Immunol.* 2004;25(5):266-73.
49. Metcalfe DD, Peavy RD, Gilfillan AM. Mechanisms of mast cell signaling in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):639-46; quiz 47-8.
50. Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(2):93-104.
51. Kageyama-Yahara N, Suehiro Y, Yamamoto T, Kadokawa M. IgE-induced degranulation of mucosal mast cells is negatively regulated via nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;377(1):321-5.
52. Rivera J, Gilfillan AM. Molecular regulation of mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1214-25; quiz 1226.
53. Vig M, Kinet JP. The long and arduous road to CRAC. *Cell Calcium.* 2007;42(2):157-62.
54. Druey KM. Regulation of G-protein-coupled signaling pathways in allergic inflammation. *Immunol Res.* 2009;43(1-3):62-76.
55. Karra L, Berent-Maoz B, Ben-Zimra M, Levi-Schaffer F. Are we ready to downregulate mast cells? *Curr Opin Immunol.* 2009;21(6):708-14.
56. Ravetch JV, Lanier LL. Immune inhibitory receptors. *Science.* 2000;290(5489):84-9.
57. Kuehn HS, Gilfillan AM. G protein-coupled receptors and the modification of Fc epsilon RI-mediated mast cell activation. *Immunol Lett.* 2007;113(2):59-69.