

Las quimocinas

Olga Navarrete Prida¹

INTRODUCCIÓN

Las quimocinas fueron descubiertas desde 1960 como polipéptidos de bajo peso molecular y se creía que su función era hormonal, no fue hasta la década de los noventa cuando se acuña el nombre de "quimocinas" por tener una función quimiotáctica y ser parte de la familia de las citoquinas.¹⁻⁴

En la actualidad se conocen aproximadamente entre 40 a 50 tipos diferentes de quimocinas y se estima que existan más de 60 variedades en el ser humano. Se trata de moléculas de bajo peso molecular (8-10 kD) y que para actuar requieren de receptores específicos localizados principalmente en leucocitos y otros tipos celulares como queratinocitos, neuronas y células endoteliales.^{1,4,5}

Recientemente, los estudios con quimocinas han cobrado gran importancia por su posible participación en la fisiopatología de diferentes enfermedades, lo que permitiría establecer nuevas y selectivas modalidades terapéuticas.^{2,4}

LAS FAMILIAS DE LAS QUIMOCINAS

Las quimocinas se agrupan en cuatro familias con distintas actividades biológicas y se clasifican dependiendo de la relación entre los residuos conservados del aminoácido cisteína y otros aminoácidos en la región amino terminal, formando dominios CXC (cisteína-cualquier aminoácido-cisteína).^{1,2}

1. Familia CXC o quimocinas a

Esta familia está codificada en un gen localizado en la región cromosómica 14q 12-21 y se caracteriza por la presencia de un residuo de aminoácido separando los dos residuos conservados de cisteínas.^{1,3,6}

Esta familia se subdivide en dos: las quimocinas con un grupo glutamato-leucina-arginina denominado ERL (subfamilia CXC ERL) y las que no lo presentan (subfamilia CXC no ERL).¹

La subfamilia CXC ERL está constituida por los siguientes integrantes:

- Interleucina-8 (IL8): Su función principal es la atracción de neutrófilos y se produce en monocitos, linfocitos T, células endoteliales, células epiteliales, fibroblastos y neutrófilos. Su estructura es de 72 aminoácidos y existe una variante de 77 aminoácidos denominada IL8 endotelial debido a que se sintetiza en estas células y su función específica es atraer neutrófilos que se fijan al endotelio para el inicio de la diapedesis.^{1,5-7} Además puede atraer linfocitos T, queratinocitos, basófilos, y posee actividad angiogénica.^{5,7}
 - GRO a y b También denominadas Factor de Crecimiento Similar al Melanoma por sus efectos mitogénicos. Así mismo, tiene una función quimiotáctica para neutrófilos.^{1,7}
 - MCP 1 y 2: Su función principal es atraer monocitos.⁷
 - ENA 78: Se sintetiza en neumocitos tipo II y su función es atraer neutrófilos.^{7,8}
- La subfamilia CXC no ERL integra a las siguientes moléculas:
- PF4 (Factor plaquetario 4): Fue la primera quimocina que se descubrió y su función es atraer neutrófilos y fibroblastos además de tener capacidad para inhibir los procesos de angiogénesis y proliferación celular.^{1,2,5,7}

¹ Médica residente. División de Dermatología. Hospital General «Dr. Manuel Gea González», Secretaría de Salud.

Correspondencia:

Dra. Olga Navarrete Prida. División de Dermatología. Hospital General «Dr. Manuel Gea González». Secretaría de Salud. Calzada de Tlalpan 4800, México D.F. Col. Toriello Guerra. CP 14050, México D.F.

- IP-10 (Proteína inducible de interferón): Su función es inhibir la angiogénesis y tiene poca capacidad para atraer neutrófilos.^{1,8}
- MIG (Proteína inducible de interferón gamma de macrófagos): Tiene actividad quimiotáctica para linfocitos T infiltrantes.^{1,8}
- SDF a y b Su función es atraer células progenitoras para CD34 y participa en la organogénesis cardíaca.^{1,8}

2. Familia CC o quimocinas b

Se caracteriza por no tener aminoácidos entre las dos cisteínas en su región terminal y está constituida por los siguientes tipos de quimocinas:

- MCP 1, 2, 3, 4 (Proteínas quimiotácticas de monocitos): La función principal de estas cuatro quimocinas es atraer monocitos. Además, MCP-1 induce la expresión de integrinas y tiene función quimiotáctica para linfocitos T, linfocitos B, basófilos y células asesinas naturales (NK). MCP 2 y 3 pueden atraer eosinófilos, función para la que es más potente MCP 4.^{1,2,8,9}
- MIP 1a y b (Proteínas inflamatorias de macrófagos): MIP 1a atrae linfocitos T CD8 e inhibe la hematopoyesis, y la MIP 1b atrae linfocitos T CD4.^{1,9}
- RANTES (Secretada y expresada por células T normales y reguladas): Es la quimocina más potente para la quimiotaxis de eosinófilos aunque también puede atraer linfocitos CD4 y CD45RO así como basófilos, células NK, células dendríticas, mastocitos y monocitos.^{1,2,5,7,9,10}
- EOTAXINA: Tiene la capacidad de atraer eosinófilos y monocitos. Se expresa principalmente en células pulmonares y queratinocitos.^{1,2,5,7,9,10}
- HCC1: Induce el aumento del flujo iónico a través de los canales de calcio principalmente en monocitos y se expresa en el plasma de pacientes con insuficiencia renal.^{5,7}
- TARC: Provoca la atracción de linfocitos Th2.

3. Familia C o quimocinas g

Sólo se conoce una quimocina perteneciente a esta familia y se denomina linfotaxina y es relativamente específica para linfocitos.^{1,2}

4. Familia CXXXC o Quimocinas d

Esta familia se caracteriza por tener tres aminoácidos entre sus residuos de cisteína. La quimocina denominada

fractalquina puede existir como una glicoproteína unida a la membrana plasmática de las células endoteliales promoviendo la adhesión de monocitos y células T o como una forma soluble con una importante actividad quimiotáctica para los mismos tipos celulares.^{1,2}

RECEPTORES DE QUIMOCINAS

Los receptores de quimocinas se encuentran en la superficie celular y se caracterizan por ser proteínas transmembrana acopladas a proteínas G, y son específicos para las diferentes familias de quimocinas.^{1,2,9,10}

POTENCIAL TERAPÉUTICO

La principal función de las quimocinas, en relación a su actividad inflamatoria, es la quimiotaxis de leucocitos, además se ha estudiado su participación en enfermedades como rinitis alérgica, asma, artritis reumatoide, glomerulonefritis, dermatitis atópica y en enfermedades infecciosas. Se ha investigado su actividad antiangiogénica y antitumoral como en el caso de IP-10 e IP4 que inhiben la proliferación vascular de algunos tumores como el melanoma, y también se explora la participación de algunas quimocinas con actividad mitogénica en la psoriasis.

Algunos virus para poder introducirse a la célula e infectarla necesitan unirse al receptor de quimocinas como cofactor para poder inyectar su genoma, tal es el caso del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que necesita del receptor CCR-5 para poder unirse al linfocito CD4, y se ha comprobado que en sujetos con una mutación en este receptor o que no lo presentan, el virus no puede entrar al linfocito y por lo tanto no desarrollan la enfermedad.^{1,3,9,10}

Actualmente, ya existen inhibidores como algunos virus DNA que compiten por receptores específicos, y algunas sustancias químicas que bloquean receptores específicos como el tacalcitol y los inhibidores de la proteína quinasa y de la tirosina quinasa que constituyen armas terapéuticas para poder inhibir una respuesta inmune específica a nivel molecular y esto posiblemente pueda otorgar otras opciones para el tratamiento de enfermedades hasta ahora tratadas con inmunosupresores sistémicos.^{1,2,4,10}

REFERENCIAS

1. Barrett JR . Chemokines. *Blood* 1997; 90: 909-28.
2. Adams DH, Lloyd AR . Chemokines: leucocyte recruitment and activation cytokines. *Lancet* 1997; 349: 490-5.

3. Bonnacchi R, Bianchi G, Bordingnon P et al. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 helper cells (Th1) and Th2s. *J Exp Med* 1998; 187: 129-34.
4. Ardestani S, Inerra P, Paula D et al. The role of cytokines and chemokines on tumor progression :*Medline a review*. 1999; 23: 215-25.
5. Luster AD. Chemokines: chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1999; 338 :436-35.
6. Vestergard CY. Overproduction Th2- specific chemokines in NC/Nga mice exhibiting atopic dermatitis-like lesions. *J Clin Invest* 1999; 104: 1097-105.
7. Lisa MG, Shaun RMC. Chemokines: extracellular messengers for all occasions. *BioEssays* 1999; 21:17-28.
8. Diarrello CA, Mier JW. Lymphokines. *N Engl J Med* 1987; 317:940-4.
9. Gao JL, et al. Identification of a mouse eosinophil receptor for the CC chemokine cotaxine. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 223:679-84.
10. Godiska R, et al. Human macrophage- derived chemokine, a novel chemoattractant for monocytes, monocyte-derived dendritic cells and natural killer cells. *J Exp Med* 1995; 185:1595-1604.