

09 Citocinas y Quimiocinas

A.Suárez, L.Mozo, C.Gutiérrez Martín

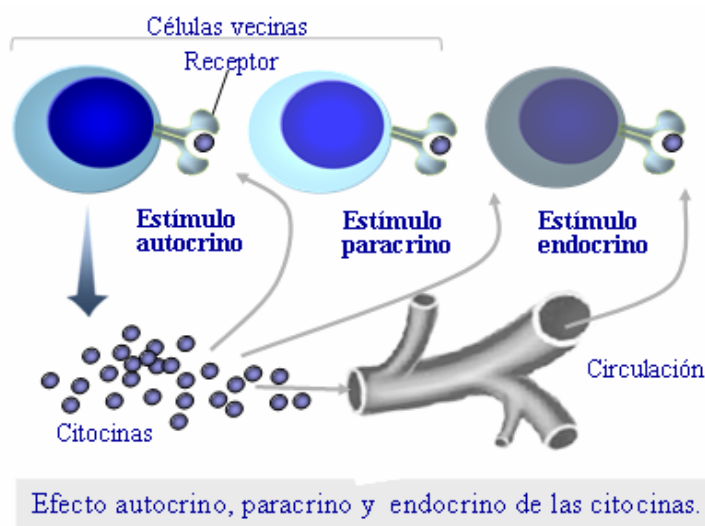
En este capítulo se tratará sobre las citocinas y quimiocinas, incluyendo también conceptos básicos sobre sus receptores. Las citocinas comprenden un amplio grupo de proteínas o glicoproteínas que poseen la capacidad de modular la actividad funcional de células individuales y de tejidos, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Las quimiocinas son un grupo de pequeñas moléculas proteicas (8-14 kDa) con características bioquímicas comunes y que están producidas por muchos tipos celulares en respuesta a estímulos exógenos o endógenos

CITOCINAS

Son moléculas de bajo peso molecular, normalmente entre 15-30 KDa, constituidas por 120-180 aminoácidos. Aunque en general están producidas por leucocitos, determinadas citocinas pueden también ser secretadas por otros muchos tipos celulares. Originariamente se estableció el término linfocina para denominar productos biológicos producidos por linfocitos en respuesta al antígeno. Posteriormente su uso se amplió a moléculas de características similares secretadas por otros tipos celulares, por lo que se utilizó el término más amplio de citocina. El término interleucina (IL) se aplicó a aquellas moléculas que servían como señales de comunicación entre distintos tipos de leucocitos, numerándose correlativamente a medida que se descubrían (IL-1, IL-2, etc.). No obstante, algunas de ellas se detectaron inicialmente en ensayos funcionales *in vitro* y aún conservan su denominación original de acuerdo con la función biológica que permitió su identificación, como es el caso del TNF (factor de necrosis tumoral) y el TGF (factor transformador de tejidos).

La expresión de la mayoría de las citocinas está estrictamente regulada. En general, no se detecta una producción constitutiva significativa de estas moléculas, siendo necesaria la activación celular para que se produzcan citocinas en cantidades suficientes para ejercer sus efectos biológicos. La mayoría de las citocinas son secretadas al espacio extracelular, muchas de ellas en forma glicosilada que incrementa su estabilidad y solubilidad.

Fig.:9.1



No obstante, algunas citocinas se pueden acumular en el interior de la célula, o, bien, permanecer ancladas a la membrana o en la matriz extracelular. En general, son moléculas que poseen una vida media muy corta y actúan a muy bajas concentraciones, del orden de picogramos, mediante la unión a receptores de alta afinidad presentes en la superficie de la propia célula productora o en otros muy variados tipos celulares. Las citocinas ejercen un efecto autocrino cuando se unen a receptores presentes en la

propia célula productora. También pueden tener un efecto paracrino, actuando sobre diferentes tipos celulares que se encuentran en su vecindad. En algunos casos pueden liberarse a la circulación sanguínea o linfática, ejerciendo su efecto en otros órganos y tejidos, actuando así como las hormonas, de forma endocrina (Figura 9.1).

Dos importantes características funcionales de las citocinas son su pleiotropismo, de tal manera que una misma citocina es capaz de ejercer efectos biológicos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares, y su redundancia, es decir, que varias citocinas pueden contribuir al desarrollo de la misma función en un determinado tipo celular. Una consecuencia de estas propiedades es que, en ausencia de una determinada citocina, sus funciones pueden

ser reemplazadas total o parcialmente por otras. Muchas de estas características biológicas de las citocinas se pueden explicar por la estructura y amplia distribución celular de sus receptores, como se verá más adelante. Las acciones de las citocinas se engloban dentro de un sistema o red funcional, donde el efecto de una molécula está estrechamente regulado, positiva o negativamente, por otras moléculas del sistema. Así, la secreción de una citocina puede estar inducida, potenciada o inhibida por otra citocina que, a su vez, puede incrementar o inhibir la expresión de sus receptores.

Los efectos biológicos de las citocinas pueden ser muy variados, ya que, no solamente desempeñan un papel esencial en las respuestas inmunes, sino que algunas de ellas están también implicadas en la embriogénesis y en el desarrollo de órganos (por ejemplo, en la angiogénesis), otras juegan un papel clave en procesos neuroinmunes y neuroendocrinos, y muchas son importantes reguladores, tanto positivos como negativos, de acontecimientos celulares como la mitosis, la diferenciación, la migración, la supervivencia, la muerte celular, e, incluso, de su transformación maligna.

La actividad biológica de las citocinas se puede medir con distintas modalidades de bioensayos, utilizando, por ejemplo, líneas celulares cuya función depende de la presencia del factor que se quiere estudiar. En la actualidad, se utilizan como técnica más habitual inmunoensayos en fase sólida, como el ELISA para cuantificar la concentración de citocinas en fluidos biológicos, y el ELISPOT para conocer el número de células productoras. También es posible cuantificar y caracterizar las células productoras identificando las citocinas intracelulares mediante citometría de flujo. Otra posibilidad es la utilización de técnicas de RT-PCR cuantitativa que permiten detectar y medir los niveles de RNAm que codifican una determinada citocina.

Aunque la mayoría de las citocinas no poseen ninguna homología secuencial entre sí, algunas de ellas se han agrupado en familias en base a su estructura tridimensional. De acuerdo con la estructura secundaria de la molécula se han agrupado las citocinas según posean IFN-gamma, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, una conformación en alfa-hélice (IFN-alfa, IL-6, IL-7, IL-9, G-CSF, M-CSF y GM-CSF), una estructura de láminas beta (IL-1-alfa, IL-1-beta, TNF-alfa y TNF-beta) o una estructura compuesta alfa/beta (IL-8 e IFN-gamma). Por otra parte, el análisis de su disposición génica ha dado lugar a la definición de grupos de citocinas que se encuentran asociadas genéticamente. Uno de estos grupos se ha descrito en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31), donde se encuentran los genes que codifican para IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, subunidad p40 de la IL-12, IL-13 y GM-CSF, mientras que en el cromosoma 2 (2q12-14) se localizan los genes que codifican para las citocinas IL-1RA, ésta el antagonista natural del receptor de la IL-1.

Es difícil establecer una clasificación funcional de las citocinas debido a su alto grado de pleiotropismo. No obstante, para facilitar su estudio las describimos englobadas, de acuerdo con su función más relevante, dentro de las siguientes secciones: 1) citocinas implicadas en el desarrollo hematopoyético, 2) citocinas implicadas en las respuestas inmunes innatas y, finalmente 3) citocinas generadas durante las respuestas inmunes adaptativas. Algunas de las citocinas serán mencionadas en más de una sección, si bien su descripción se hará solamente en el apartado en que se cite originalmente.

Citocinas implicadas en el crecimiento y la diferenciación hematopoyético

Comprenden un grupo amplio de citocinas que promueven el crecimiento y diferenciación de las células sanguíneas maduras a partir de células madre hematopoyéticas. Son producidas por células del estroma de la médula ósea o por linfocitos maduros activados. Algunas de estas citocinas reciben el nombre genérico de factores estimuladores de la

formación de colonias (CSF) por su capacidad para estimular la formación de colonias celulares en los cultivos de médula ósea. (Tabla 9.1).

| TABLA 9.1. Citocinas implicadas en el desarrollo hematopoyético | | |
|--|---|--|
| Citocina | Efectos biológicos principales | Célula productora principal |
| IL-3 | Hematopoyesis en situaciones de stress | Linfocitos T activados |
| IL-5 | Diferenciación, proliferación y activación de eosinófilos | Linfocitos Th2 activados |
| IL-7 | Maduración de linfocitos T y B | Células estromales de la médula ósea |
| IL-9 | Proliferación de precursores eritroides y de T | Linfocitos T activados |
| IL-11 | Megacariocitopoyesis | Fibroblastos de la médula ósea |
| GM-CSF | Desarrollo y diferenciación de granulocitos y macrófagos | Linfocitos T activados |
| G-CSF | Desarrollo y diferenciación de granulocitos | Fibroblastos, células endoteliales y monocitos |
| M-CSF | Desarrollo y diferenciación de macrófagos | Monocitos y macrófagos |

A continuación describimos las más relevantes:

IL-3. Es producido mayoritariamente por los linfocitos activados y también por monocitos. Induce la proliferación y diferenciación de progenitores hematopoyéticos de todas las series sanguíneas, por lo que también es conocida como multi-CSF. Induce fundamentalmente la hematopoyesis en situaciones de stress que requieren una respuesta rápida, siendo menos claro su papel en la hematopoyesis constitutiva.

IL-5. Es secretada en forma glicosilada por LT CD4+ activados del tipo Th2. Es esencial en la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los eosinófilos, así como en el mantenimiento de la actividad de los eosinófilos maduros siendo la responsable de la eosinofilia en infecciones parasitarias. Sobre los linfocitos B actúa incrementando su proliferación y estimulando la producción de IgA.

IL-7. Es producida por células estromales de la médula ósea. Promueve la maduración de progenitores pro- y pre-B hacia linfocitos B maduros en la médula ósea y de linfocitos T inmaduros en el timo fetal y adulto. También actúa como factor de crecimiento para linfocitos T y B.

IL-9. Es producida por linfocitos T activados. Tiene un amplio espectro de actividades no muy bien definidas entre las que se incluye la proliferación de precursores eritroides. Al igual que la IL-7, también induce la proliferación de LT y estimula la producción de inmunoglobulinas en células B.

IL-11. Es producida por fibroblastos del estroma de la médula ósea y otros tipos celulares. Estimula la megacariocitopoyesis y sinergiza con otras citocinas para estimular el crecimiento de otros precursores hemáticos. Comparte algunas funciones con la IL-6, como la inducción de proteínas de fase aguda en el hígado. También se ha descrito su capacidad como estimuladora de la secreción de inmunoglobulinas por células B en respuestas T-independientes.

GM-CSF. Es producido por linfocitos T activados y por otras células como fibroblastos, células endoteliales y monocitos. Es un polipéptido con varios posibles lugares de glicosilación. Induce la proliferación de los progenitores de granulocitos y macrófagos, produciéndose en respuesta a estímulos específicos en situaciones que requieren una elevada producción de éstas células. También puede actuar sobre granulocitos y macrófagos maduros.

G-CSF. Es producido por fibroblastos, células endoteliales y monocitos en respuesta a estímulos específicos. Actúa sobre los precursores hematopoyéticos de los granulocitos y sobre los granulocitos maduros. La

granulocitosis asociada a ciertas infecciones se debe a que el LPS de las paredes bacterianas es un potente inductor de la producción de esta citocina. Se han descrito otras funciones de este factor, como la estimulación de la fagocitosis y de la citotoxicidad mediada por Ac.

M-CSF. Es producido por monocitos y macrófagos maduros activados y está implicado en el desarrollo de las células progenitoras de los macrófagos. También se ha visto que facilita el desarrollo de la placenta, siendo producido por células del epitelio uterino en respuesta a los estrógenos.

Citocinas producidas en las respuestas inmunes innatas

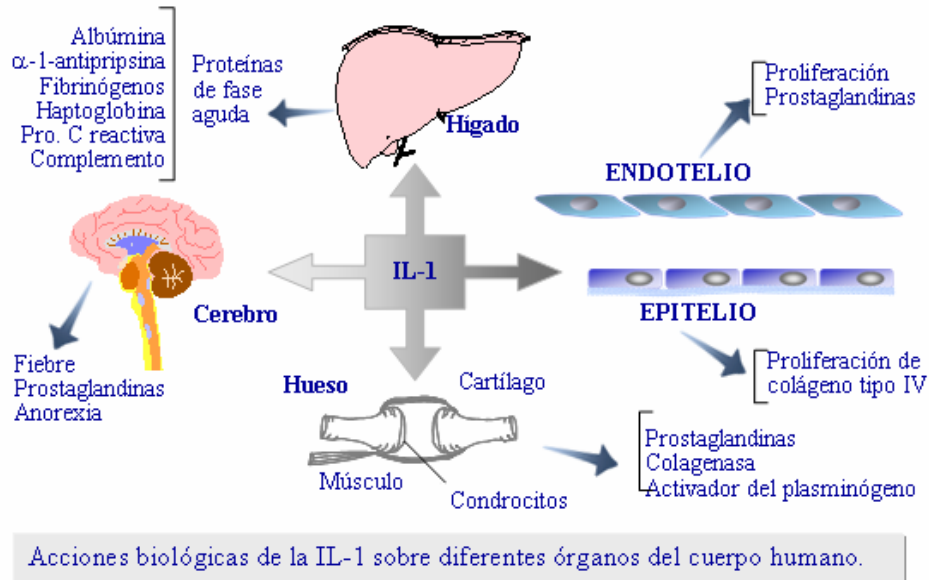
Estas citocinas se producen de forma inmediata tras el contacto de las células implicadas en las respuestas inmunes innatas con un agente extraño. Los monocitos y macrófagos activados son la principal fuente de estas moléculas aunque también pueden ser producidas por linfocitos activados y otras células no pertenecientes al sistema inmune, como células endoteliales y fibroblastos (Tabla 9.2).

| TABLA 9. 2. Citocinas producidas durante las respuestas inmunes innatas | | |
|--|--|---|
| Citocina | Efectos biológicos principales | Célula productora principal |
| IL-1a, IL-1b | Proinflamatorias. Inducen la síntesis de proteínas de fase aguda. Pirógenos | Monocitos, macrófagos |
| IL-6 | Proinflamatoria. Induce la síntesis de proteínas de fase aguda. Regula la hematopoyesis. Estimula la secreción Igs | Monocitos, macrófagos |
| TNF-a | Proinflamatoria. Responsable del shock endotóxico. Pirógeno. Induce expresión de moléculas de adhesión | Monocitos, macrófagos, LT |
| IL-10, IL-19, IL-20, IL-22 | Inmunosupresoras. Inhiben la expresión de citocinas y otros mediadores proinflamatorios y la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos. Estimulan B e inducen síntesis de IgG | Monocitos, macrófagos, LT, LB |
| IL-12 | Inductor de la diferenciación Th1. Estimula la actividad citotóxica de T y NK | Monocitos, macrófagos |
| IL-18 | Estimula la actividad citotóxica de T y NK | Células adrenales y células de Kupffer |
| IL-23 | Estimula la actividad citotóxica de T y células NK | Células dendríticas activadas |
| IFN-a, IFN-b | Efecto antiproliferativo e inmunomodulador. Actividad antitumoral | Monocitos, macrófagos, Fibroblastos y células epiteliales |

IL-1. Es producida fundamentalmente por monocitos y macrófagos, pero también por células dendríticas, endoteliales, NK y otros tipos celulares. Existen dos formas, IL-1alfa e IL-1beta que, aunque solamente tienen un 25 % de homología en su secuencia aminoacídica, comparten el mismo receptor y ejercen efectos biológicos similares. Parte de sus efectos proinflamatorios se debe a que induce la liberación de histamina en los mastocitos, generando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular en el lugar de la inflamación. Es el principal pirógeno endógeno, induciendo fiebre a través de la producción de prostaglandinas. También promueve la síntesis de proteínas de fase aguda por los hepatocitos y actúa sobre el

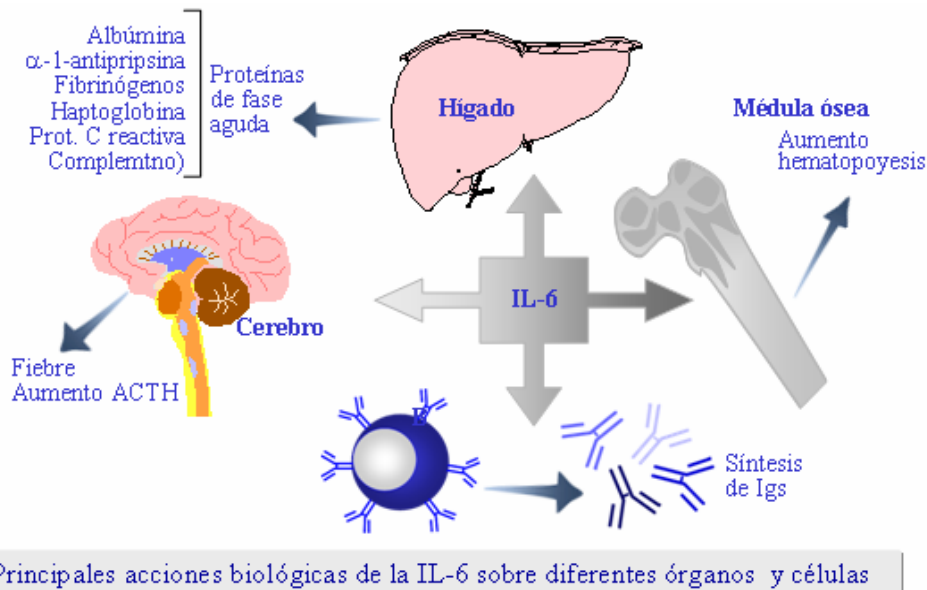
SNC induciendo sueño y anorexia, típicamente asociados con los procesos infecciosos (Figura 9.2).

Fig.:9.2



IL-6. Es producida fundamentalmente por monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos T y células del estroma de la médula ósea. Junto con la IL-1 es la principal inductora de la síntesis de proteínas de fase aguda, sobre todo de fibrinógeno. Además de su efecto en la inflamación, se ha observado que promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas. También puede aumentar la producción de IL-2 y el desarrollo de los precursores hematopoyéticos dependientes de la IL-3 (Figura 9.3).

Fig.:9.3



TNF. Los factores de necrosis tumoral fueron descritos inicialmente por su capacidad de causar necrosis en algunos tumores. Con posterioridad, sin embargo, ganaron protagonismo por las numerosas funciones que ejercen sobre las respuestas inmunes. Se han descrito dos

moléculas estrechamente relacionadas, el TNF-alfa y el TNF-beta, con elevada homología en su secuencia aminoacídica. El TNF-alfa es producido fundamentalmente por monocitos y macrófagos en respuesta a antígenos bacterianos, tales como el LPS, siendo esta citocina el principal responsable del shock séptico asociado a bacteriemias. También puede ser producido por linfocitos T y B, NK, fibroblastos y mastocitos. Junto con la IL-1 está implicado en los procesos inflamatorios derivados de los procesos infecciosos, elevando la temperatura corporal y produciendo caquexia y sueño al actuar sobre el SNC. Por otra parte, induce la expresión de moléculas de adhesión y estimula la producción de IL-8 por células del endotelio vascular, lo que contribuye a la extravasación de linfocitos, neutrófilos y monocitos. El TNF-beta o

linfotoxina, es producido exclusivamente por linfocitos T activados, aunque se une a los mismos receptores que el TNF-alfa e induce funciones similares.

IL-10. Es producida por linfocitos del tipo Th2, así como también por monocitos/macrófagos, linfocitos B, queratinocitos y otros varios tipos celulares. Es la citocina inmunosupresora por excelencia, inhibiendo la síntesis de muchas otras citocinas, entre las que podemos citar IFN-gamma, TNF-alfa, IL-2, IL-12, y la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos. También tiene efectos antiproliferativos sobre muchos tipos celulares. La IL-10 ejerce además múltiples actividades inmunomoduladoras. Se ha visto que es un cofactor para el crecimiento de líneas y colonias de células mastocíticas *in vitro*. Regula las funciones mediadas por linfocitos B induciendo la síntesis de IgG, y por linfocitos T, influyendo en el desarrollo de timocitos y células T. También ejerce efectos reguladores sobre la angiogénesis. El virus de Epstein Barr secreta una proteína que posee una gran homología estructural con la IL-10 humana (vIL-10), y que tras unirse con baja afinidad al propio receptor de la IL-10, ejecuta actividades biológicas similares. Relacionadas estructural y funcionalmente con la IL-10 se han descrito recientemente nuevas moléculas tales como la IL-19, IL-20 e IL-22, cuyas funciones son todavía poco conocidas (Figura 9.4).

Fig.:9.4



IL-12. Es producida mayoritariamente por monocitos/macrófagos, aunque su producción puede ser también inducida en células dendríticas y linfocitos B. Inicialmente se describió como el factor estimulador de las células asesinas naturales (NK), pero la actual importancia de esta citocina deriva de su capacidad de dirigir la diferenciación de los

linfocitos Th hacia células efectoras tipo Th1 de la hipersensibilidad retardada. La forma madura de esta molécula (p75) está compuesta de dos subunidades, p35 y p40. La síntesis de ambas subunidades está regulada diferencialmente, siendo ambas necesarias para la actividad funcional del heterodímero. Esta citocina incrementa la actividad citotóxica de las células NK e induce células LAK (linfocitos asesinos activados por linfocinas). por linfocitos T y células NK y activa □Incrementa la producción de IFN- linfocitos T citotóxicos. Recientemente se ha descrito un factor proteico denominado p19, sin actividad biológica por sí mismo, que se combina con la subunidad p40 de la IL-12 para dar lugar a una nueva citocina biológicamente activa denominada IL-23. Esta citocina es producida por células dendríticas activadas, se une al receptor de la IL-12 y comparte algunas de las funciones biológicas con ella.

IL-18. Esta citocina está estrechamente relacionada en sus funciones biológicas con la IL-12, ya que posee la misma capacidad de inducción de IFN-gamma en linfocitos T y células NK. Sin embargo, es producida por diferentes tipos celulares que la IL-12, siendo las células adrenales y de Kupffer las principales fuentes de producción de la IL-18.

Interferones tipo I. Los interferones fueron inicialmente descritos como agentes producidos por células infectadas por virus. Posteriormente se descubrió que además de su capacidad antiviral ejercían efectos reguladores sobre la proliferación y la diferenciación de varios tipos celulares y tenían capacidad de modular el sistema inmune. Se clasificaron en dos grupos. Los interferones tipo I, que incluyen el IFN-alfa y el IFN-beta, con capacidad principalmente antiviral y antiproliferativa, y el IFN-gamma (tipo II), al que nos referiremos posteriormente, con un mayor efecto inmunomodulador. El IFN-gamma es producido fundamentalmente por monocitos y macrófagos, mientras que el IFN-alfa es secretado por fibroblastos y algunas células epiteliales. Ambos incrementan la expresión de moléculas de MHC de clase I. En algunos casos se ha observado que poseen actividad antitumoral, posiblemente debido a su efecto antiproliferativo sobre las células tumorales, y modulador sobre el sistema inmune.

Citocinas producidas en las respuestas inmunes adaptativas

En respuesta a una estimulación antigénica, los linfocitos T se activan, proliferan y se diferencian hacia células efectoras específicas. Estas células ejercen sus funciones produciendo una serie de moléculas solubles, verdaderas artífices de los mecanismos efectores de la respuesta inmune adaptativa (Tabla 9.3).

| TABLA 9. 3 Citocinas producidas durante las respuestas inmunes adaptativas | | |
|---|--|------------------------------------|
| Citosina | Efectos biológicos principales | Célula productora principal |
| IL-2 | Induce proliferación de T, B y NK. Citotóxica e inflamatoria | LT activados, LTh1, LT citotóxicos |
| IFN-g | Incrementa la expresión de MHC-I y II. Activa macrófagos y NK. Inhibe la proliferación de células Th2. | LTh1, LT citotóxicos, NK |
| TNF | Proinflamatoria. Pirógeno. Induce expresión de moléculas de adhesión | LTh1, LT citotóxicos |
| IL-4 | Inductor de la diferenciación Th2. Inhibe citocinas y mediadores proinflamatorios e induce IL-1Ra. Estimula crecimiento y diferenciación de linfocitos B. Induce IgE e IgG4. | LTh2, mastocitos, basófilos. |
| IL-5 | Diferenciación, proliferación y activación de eosinófilos | LTh2 |
| IL-10 | Inhibe la expresión de citocinas y otros mediadores proinflamatorios y la expresión de MHC-II y moléculas de adhesión en monocitos. Estimula B e induce la síntesis de IgG | LTh2, monocitos, macrófagos, LB |
| IL-13 | Inhibe la expresión de citocinas y otros mediadores proinflamatorios. Estimula crecimiento y diferenciación de B y promueve el cambio de isotipo hacia IgE. | LTh2 |
| IL-16 | Quimiotáctico de T | LT citotóxicos |
| TGF-b | Inmunosupresora. Inhibe el crecimiento de muchos tipos celulares, la síntesis de varias citocinas y la citotoxicidad natural | LT activados |
| GM-CSF | Desarrollo y diferenciación de granulocitos y macrófagos | LT activados |

Los linfocitos T CD4+, como consecuencia de una estimulación antigénica, pueden diferenciarse hacia linfocitos T cooperadores de tipo Th1 o Th2, estando esta diferenciación en parte condicionada por las citocinas que se encuentran en el medio. Así, la presencia de IL-12 promueve la diferenciación hacia Th1, mientras que la IL-4 condiciona el desarrollo Th2. Los linfocitos Th1, en colaboración con los macrófagos, están implicados en la respuesta inmune celular, mientras que los Th2 promueven la respuesta inmune humoral. Para llevar a cabo su función los linfocitos Th1 secretan IL-2, IFN-gamma y TNF, mientras que los Th2 producen IL4, IL-5, IL-10 e IL-13. Se han descrito otras subpoblaciones de linfocitos T CD4+ efectores que secretan un perfil de citocinas diferente y llevan a cabo funciones específicas. Este es el caso de los linfocitos T reguladores de los que se han descrito varios tipos.

Los linfocitos T CD8+ se diferencian hacia linfocitos T citotóxicos como respuesta a la estimulación antigénica y a la presencia de citocinas secretadas por otras células. Ejercen su función efectora mediante la secreción fundamentalmente de IL-2, IL-16, IFN-gamma y TNF.

Finalmente hay una serie de citocinas que pueden ser producidas por ambos tipos de linfocitos T, CD4+ y CD8+, tales como IL-2, GM-CSF y TGF-beta.

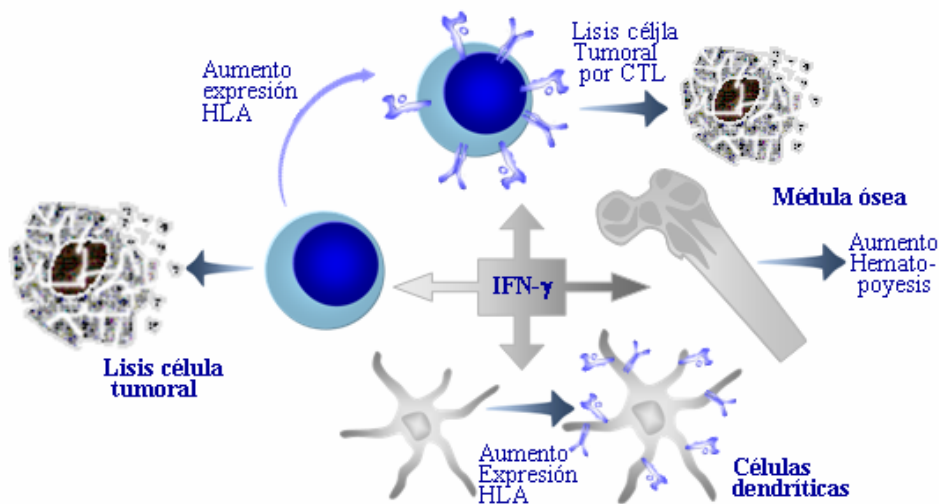
IL-2. Es secretada por linfocitos T CD4+ y CD8+ activados en respuesta a un estímulo antigénico. Inicialmente se describió como factor de crecimiento de células T, ya que es el principal agente que controla su proliferación. Ejerce otros muchos efectos sobre el sistema inmune, teniendo un papel esencial en el desarrollo de las respuestas inflamatorias crónicas, tanto humorales como celulares. Es un factor estimulador del crecimiento de linfocitos T, B y NK. Promueve la actividad citotóxica mediada por linfocitos T y células NK, así como el

desarrollo de células LAK (células asesinas activadas por citocinas). Tras unirse a su receptor en linfocitos T, activa la secreción de IFN-alfa, linfoxina, IL-4, IL-3, IL-5 y GM-CSF. Sobre los linfocitos B estimula su crecimiento y diferenciación e incrementa la expresión de moléculas de MHC de clase II.

IL-15. Es secretada por una amplia variedad de células, entre las que se incluyen células epiteliales, monocitos, músculo esquelético, hígado, pulmón y placenta. Aunque no es una citocina producida por linfocitos Th1 se incluye en este apartado por su similitud funcional con la IL-2, con la que comparte la mayoría de sus actividades biológicas, como la estimulación de células NK, y la proliferación y diferenciación linfocitaria.

IFN. Es producido por linfocitos Th1, LTC y por células NK. Además de su efecto antiviral posee una importante actividad inmunomoduladora. Incrementa la expresión de antígenos de HLA de clase I y II en varios tipos celulares, lo que facilita su función presentadora de Ag y activa a los macrófagos, incrementando su capacidad tumoricida y de defensa contra las infecciones. Actúa de forma autocrina sobre las propias células NK que lo producen, aumentando su actividad citolítica y, como consecuencia, incrementando su efecto antitumoral. Sobre los linfocitos Th2 inhibe la proliferación, de manera que su presencia durante la estimulación antigénica induce la diferenciación de linfocitos T hacia células efectoras tipo Th1 favoreciendo, por lo tanto, el desarrollo de las respuestas inflamatorias (Figura 9.5).

Fig.:9.5



Se muestran las acciones biológicas de la IL-6 sobre la médula ósea y células.

IL-4. Es producida por linfocitos Th2, mastocitos, basófilos, células del estroma de la médula ósea y, posiblemente, por determinadas subpoblaciones de células NK. Es una citocina muy pleiotrópica, ya que ejerce numerosos efectos en diferentes tipos celulares. Promueve la diferenciación de linfocitos T vírgenes hacia células de tipo Th2, inhibiendo la generación de células Th1. Posee efectos inmunosupresores, ya que inhibe la producción de determinados mediadores inflamatorios de los macrófagos e induce la producción de IL-1Ra, que bloquea la acción de la IL-1. Por otra parte, promueve el desarrollo de las respuestas inmunes humorales

a través de la inducción del crecimiento y diferenciación de linfocitos B, produciendo el cambio isotípico hacia IgG4 e IgE e incrementando la expresión de moléculas CD23 en linfocitos B, basófilos y eosinófilos. Por todo ello, los efectos de esta citocina se han relacionado con el desarrollo de los procesos alérgicos y con el incremento de IgE en las infecciones parasitarias

IL-13. Es producida por linfocitos T activados del tipo Th2, compartiendo muchas de sus funciones con la IL-4 con la que se encuentra genéticamente relacionada. Es una citocina con actividad inmunosupresora ya que inhibe, junto con la IL-4 y la IL-10, la producción de citocinas inflamatorias por los monocitos (IL-1beta, TNF-alfa, IL-8, IL-6). Por otra parte, esta citocina incrementa la proliferación y diferenciación de monocitos y células B, incrementa la expresión de CD23 y promueve el cambio de clase de inmunoglobulinas hacia la producción de IgE

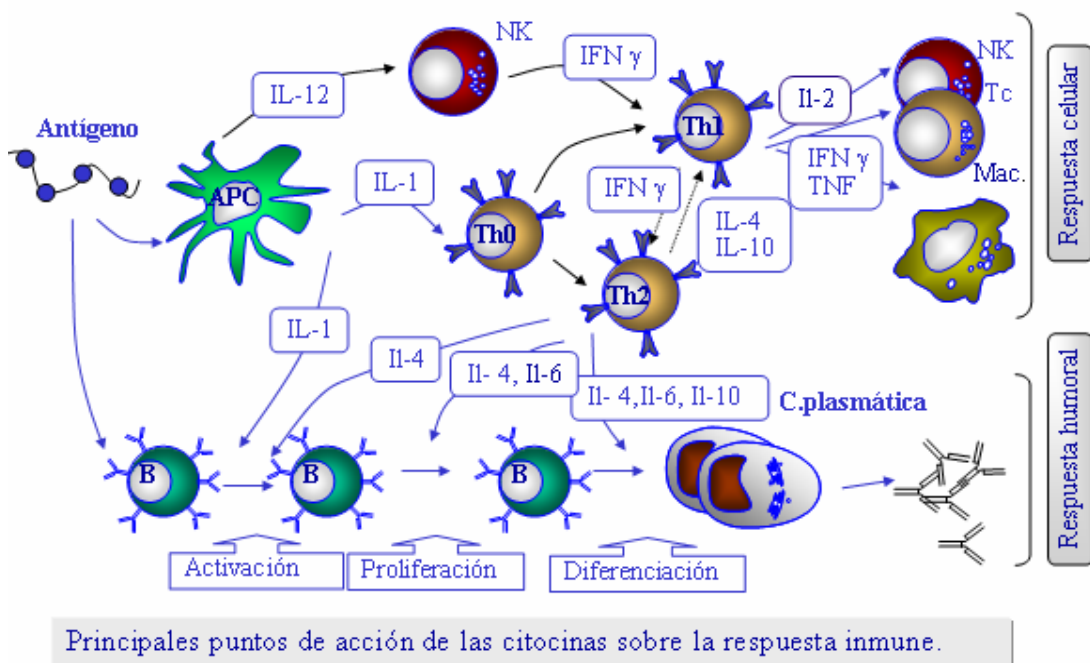
IL-16. Está producida por los linfocitos T CD8+ donde se acumula y se secreta en respuesta a la estimulación con serotonina o histamina. Originariamente se identificó como factor quimiotáctico de linfocitos, recibiendo el nombre de linfotactina, debido a su efecto atrayente sobre los linfocitos T CD4+. En la actualidad es el único miembro de la familia "C" de quimiocinas (véase más adelante).

TGF. Hay dos tipos de factores transformadores del crecimiento, el TGF-alfa y el TGF-beta, que no poseen ninguna similitud estructural ni comparten los mismos efectos. Solamente el TGF-beta tiene efectos inmunomoduladores. Es producido por linfocitos T, plaquetas y otros muchos tipos celulares. Su nombre responde a la observación inicial de que inducía cambios fenotípicos en los fibroblastos de rata. Incrementa la proliferación de fibroblastos, osteoblastos y células musculares lisas e incrementa la síntesis de proteínas de la matriz extracelular, lo que favorece la curación de las heridas. Esta citocina tiene también efectos inmunosupresores ya que se observó que inhibía el crecimiento y la función de muchos tipos celulares. En el sistema inmune inhibe la síntesis y/o el efecto del IFN-gamma, TNF-alfa, TNF-beta, IL-1, IL-2 e IL-3, así como la citotoxicidad natural y específica.

Citocinas proinflamatorias e inmunosupresoras

En relación con la respuesta inflamatoria algunas citocinas favorecen el desarrollo de la misma (citocinas proinflamatorias) mientras que otras ejercen un efecto supresor de la inflamación (citocinas inmunosupresoras).

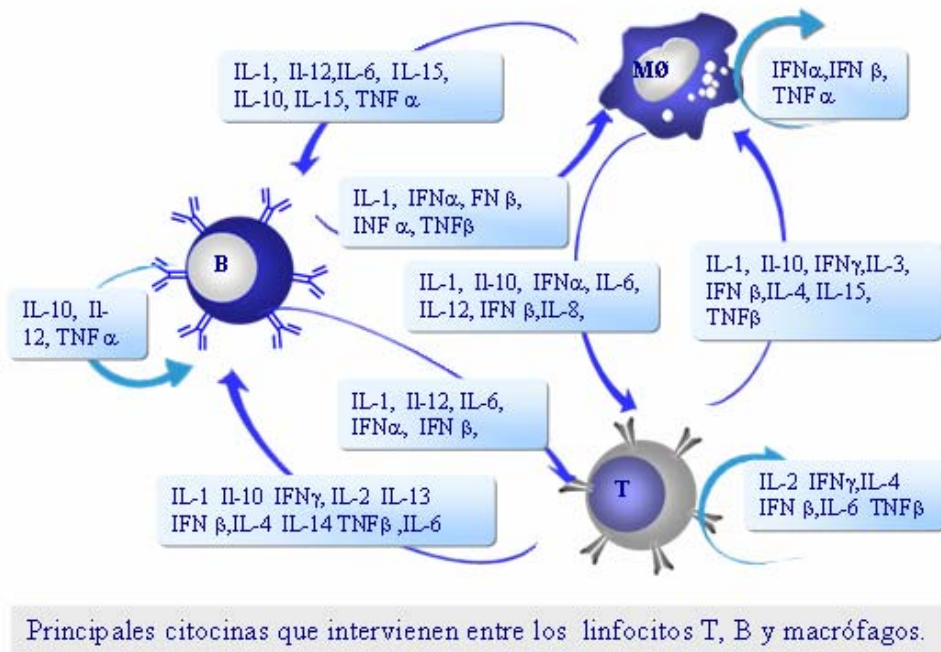
Fig.:9.6



Las citocinas con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora inhiben el crecimiento celular o suprimen la secreción de otras citocinas. Entre ellas se encuentran la IL-4, IL-13 e IL-10, que activan las acciones de los linfocitos B a la vez que inhiben las respuestas inflamatorias. Como ya comentamos, la IL-10 es la citocina inmunosupresora por excelencia. También se incluye en este apartado el TGF-beta que, como se ha dicho anteriormente, inhibe el crecimiento y la función de muchos tipos celulares, la síntesis de determinadas citocinas y la actividad citotóxica natural y específica. Finalmente, los interferones tipo I (alfa y beta), también se pueden considerar citocinas supresoras debido a su capacidad antiproliferativa y a su efecto regulador de la producción de citocinas proinflamatorias.

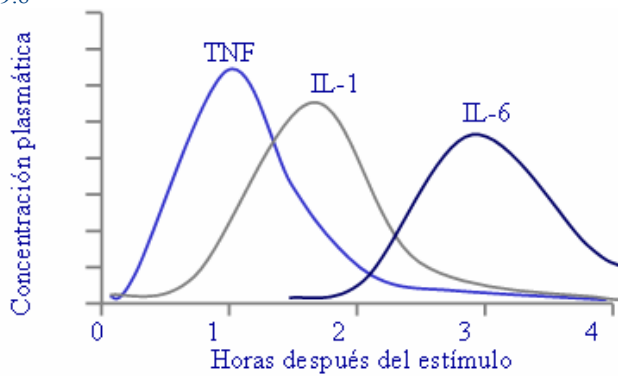
En el grupo de las citocinas con actividad proinflamatoria se incluyen las producidas por los monocitos y macrófagos activados durante las respuestas inmunes innatas, aunque también pueden ser producidas por linfocitos activados (Th1 o citotóxicos), y otras células no pertenecientes al sistema inmune. Las principales citocinas que participan en los acontecimientos celulares y moleculares asociados con los fenómenos inflamatorios son la IL-1, IL-6, TNF-alfa y algunos miembros de la familia de las quimiocinas, que describimos a continuación. Otra importante citocina proinflamatoria es el IFN-gamma, producido por linfocitos Th1 en las respuestas inmunes específicas y por células NK activadas.

Fig.:9.7



En la [figura 9.6](#), se presenta un esquema general de la respuesta inmune en donde se incluye la mayoría de la citocinas conocidas también se incluye un esquema ([Figura 9.7](#)) donde se especifican las principales citocinas que intervienen sobre los linfocitos T, B y macrófagos su orden de aparición ([Figura 9.8](#)) en infecciones de tipo agudo.

Fig.:9.8



Secuencia de aparición de las citocinas más relacionadas en la fase aguda de la infección.

QUIMIOCINAS

Su nombre proviene de "citocinas quimiotácticas" a que muchas de ellas poseen propiedades quimioatrayentes, regulando el trasvase de leucocitos hacia órganos y tejidos. Las quimiocinas secretadas se unen a proteoglicanos y a proteínas de la matriz extracelular donde se cree permanecen inmóviles sin pasar a la circulación. Esta capacidad de unión a la matriz extracelular favorece la permanencia de las quimiocinas

en su lugar de producción y apoya el concepto de que la migración de los leucocitos se realiza a través de un gradiente sólido.

La característica bioquímica común de estas moléculas es la conservación de 4 residuos de cisteína que se unen formando dos puentes disulfuro, esenciales para la actividad de la molécula. Dependiendo de si las dos primeras cisteínas están o no separadas por otro aminoácido se han clasificado en quimiocinas CXC (cis-X-cis), y quimiocinas CC (cis-cis). Hay otras 2 quimiocinas, la linfotactina y la fractalkina, que pertenecen a otras subfamilias por tener características bioquímicas diferentes.

La molécula más representativa de la familia CXC es la IL-8 (CXCL8). Es sintetizada por todos los tipos de leucocitos, así como por otros muchos tipos celulares (fibroblastos, células endoteliales, hepatocitos, astrocitos, etc.) y células tumorales (melanoma, carcinoma de ovario, pulmonar, etc.) en respuesta a una amplia variedad de estímulos. La primera actividad biológica descrita fue la activación de neutrófilos, en los que inducía desgranulación, cambios morfológicos y quimiotaxis. Luego se observó que también era quimiotáctico para eosinófilos y basófilos. Es también un potente factor angiogénico. Dentro de la familia CC se encuentran la eotaxina, importante en los procesos alérgicos por ser quimiotáctico para eosinófilos, el RANTES que es quimiotáctico para linfocitos T de memoria, y la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1).

En general, las quimiocinas CXC son potentes quimioatrayentes para neutrófilos mientras que las CC atraen más eficientemente a los monocitos. Dado que las respuestas inflamatorias se inician con la migración de estas células hacia el foco inflamatorio, dirigidas por la acción de las quimiocinas, estas moléculas son altamente inducibles en una amplia variedad de células por estímulos proinflamatorios, como el LPS bacteriano, IL-1, TNF e IFN-gamma. Algunas quimiocinas CC son también potentes atrayentes de eosinófilos y basófilos e, incluso, de células T de memoria, de tal forma que puede iniciar una respuesta inflamatoria como consecuencia de una respuesta inmune específica.

| Tabla 9.4 Quimiocinas CXC | | | | |
|------------------------------|--------------|--------------------|--------------------------|--------------|
| CXC | Nombre común | Nombre sistemático | Localización cromosómica | Receptor |
| ELR | Gro/MGSA-a | CXCL1 | 4q12-13 | CXCR2 |
| | Gro/MGSA-b | CXCL2 | 4q12-13 | CXCR2 |
| | Gro/MGSA-g | CXCL3 | 4q12-13 | CXCR2 |
| | ENA-78 | CXCL5 | 4q12-13 | CXCR2 |
| | GCP-2 | CXCL6 | 4q12-13 | CXCR1, CXCR2 |
| | NAP-2 | CXCL7 | 4q12-13 | CXCR2 |
| | IL-8 | CXCL8 | 4q12-13 | CXCR1, CXCR2 |
| | no ELR | PF-4 | CXCL4 | 4q12-13 |
| Mig | | CXCL9 | 4q21.21 | CXCR3 |
| IP-10 | | CXCL10 | 4q21.21 | CXCR3 |
| I-TAC | | CXCL11 | 4q21.21 | CXCR3 |
| SDF-1/PBSF | | CXCL12 | 10q11.1 | CXCR4 |
| BLC/BCA-1 | | CXCL13 | 4q21 | CXCR5 |
| Brak/Bolekine | | CXCL14 | 5q31 | DESCONOCIDO |

Hasta el momento actual se han descrito más de 40 moléculas de quimiocinas, que agrupadas en las dos grandes familias, CXC y CC, se detallan en la [tabla 9.4](#), en las que se muestra la última nomenclatura sistemática propuesta y la original. Hasta hace poco se pensaba que las quimiocinas actuaban sobre neutrófilos, monocitos y eosinófilos, y que, por lo tanto, estaban implicadas principalmente en las respuestas inflamatorias agudas y crónicas. Recientemente se han identificado nuevas quimiocinas con características funcionales diferentes. Algunas de ellas son altamente específicas para linfocitos y células dendríticas y se expresan constitutivamente en órganos linfoides primarios y secundarios. El hallazgo de estas nuevas quimiocinas que tienen como diana células pertenecientes al sistema inmune ha atraído el interés sobre estas moléculas y ha propiciado una nueva clasificación, principalmente en base a criterios funcionales. De acuerdo con esta nueva clasificación se denominan quimiocinas inflamatorias a las clásicas con capacidad atrayente sobre monocitos y neutrófilos, mientras que las que actúan sobre linfocitos reciben el nombre de inmunoquimiocinas. Ambos tipos pueden tener una estructura molecular CXC, si bien las inflamatorias clásicas poseen el motivo ELR (ácido glutámico-leucina-arginina) inmediatamente antes del primer residuo de cisteína, mientras que las inmunoquimiocinas no lo poseen (CXC-no ELR). De forma similar también se han descrito dentro de las quimiocinas CC moléculas inflamatorias clásicas e inmunoquimiocinas. Estas moléculas ejercen su función uniéndose a receptores celulares que, a diferencia de las citocinas, no son específicos para cada molécula, pudiendo el mismo receptor unir diferentes quimiocinas. Todas estas moléculas se encuentran distribuidas en el genoma en clusters, mayoritariamente en el cromosoma 4 y 17, lo que indica un origen génico común y su diversidad por duplicaciones génicas.

RECEPTORES DE LAS CITOCINAS

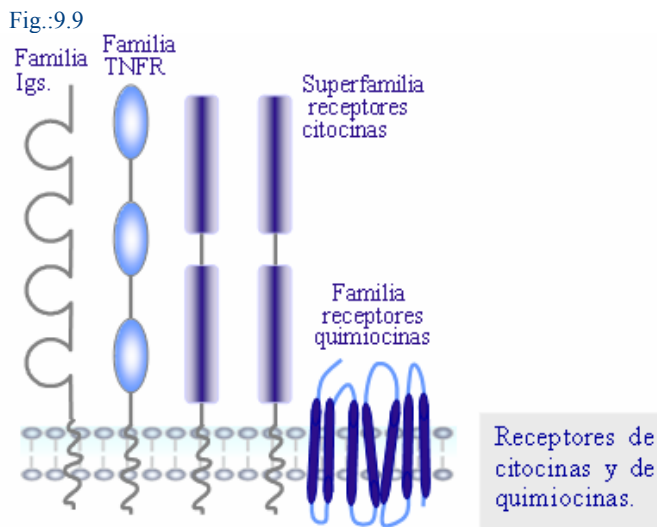
La comunicación entre los diferentes tipos celulares del sistema inmune y de otros sistemas del organismo está mediada por factores solubles denominados citocinas. Estas moléculas ejercen su efecto biológico a través de su unión con receptores específicos expresados en la superficie celular. Los receptores de citocinas son proteínas de membrana glicosiladas que constan de una región extracitoplasmática de unión con la citocina, una región transmembranal y una región citoplasmática que interviene en la transmisión de señales al interior de la célula. La clonación de muchos de estos receptores y el análisis de su estructura ha permitido clasificarlos en 4 familias según regiones comunes de homología dentro de los miembros de una misma familia ([Tabla 9.5](#)).

| Tabla 9.5. Componentes de las familias de los receptores de citocinas | |
|--|--|
| Tipo | Nomenclatura |
| Superfamilia de las Igs | IL-1RI, IL-1RII, M-CSFR, PDGFR, SCFR e IL-1RAcP. |
| Familia del TNFR | TNFRI, TNFRII, TNFRIII y NGFR. |
| Superfamilia receptores citocinas | Clase 1 Bc, gc, IL-2Rb, IL-3R, IL-4R, IL-5R, IL-7R, IL-9R, GM- SFR, EPOR y TPOR. Mixtos (dominio inmunoglobulina): gp130, IL-6R, IL-11R, IL-12R, G-CSFR, LIFR, OSMR y CNTFR. Clase 2 IFNRI, IFNRII, IL-10R, IFNRI2 e IFNRII2. |
| Receptores quimiocinas | Específicos: IL-8RA (CXCR1) y CXCR4. Compartidos: unión quimiocinas CXC: IL-8RB (CXCR2) y CXCR3. unión quimiocinas CC: CCR1, CCR2, CCR3, CCR4 , CCR5, CCR6 y CCR7. |

Los receptores funcionales son de alta afinidad (10^{-9} - 10^{-11} M), es decir, únicamente son necesarias bajas concentraciones de citocinas para una unión efectiva con su receptor y para desencadenar su correspondiente efecto biológico. Además, estos receptores se expresan en un número bajo en la superficie celular generalmente de unos pocos cientos a unos pocos miles de receptores por célula. La distribución de algunos de ellos, como por ejemplo los de la IL-2 y de la IL-5, está restringida a unos pocos tipos celulares mientras que otros, entre los que se pueden citar los de la IL-1, IL-4 e IL-6, se encuentran distribuidos en una amplia variedad de tipos celulares. La expresión de los receptores de citocinas en la superficie celular puede ser constitutiva, es decir, tiene lugar sin necesidad de ningún estímulo fisiológico o, por el contrario, puede requerir que la célula sea activada previamente. En general, la activación celular incrementa el número de receptores por célula.

Muchos de los receptores de citocinas son complejos multicatenarios compuestos de una cadena que se une específicamente a la citocina (cadena específica) y de una cadena que transduce las señales al interior de la célula y que es compartida por otros receptores de citocinas (cadena común). Para la transducción de señales se requiere, en general, de la unión de varias cadenas específicas (homodímeros) o de la cadena específica con la común (heterodímeros). En algunos casos, es necesaria la interacción de tres cadenas para la formación de receptores de alta afinidad. La transducción de señales puede tener lugar por mecanismos comunes a todas las familias de receptores o por mecanismos específicos de cada una de ellas. Como comentaremos en este capítulo, muchas de las características funcionales de las citocinas, como la redundancia y el pleiotropismo, pueden ser explicadas ahora por los conocimientos actuales sobre la composición y mecanismos de señalización de sus receptores.

Según su estructura, los receptores de citocinas se pueden agrupar en 4 familias diferentes (Figura 9.9).



La superfamilia de las inmunoglobulinas, la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), la familia del receptor del factor de crecimiento hematopoyético (HGFR) que incluye la mayoría de los receptores de citocinas por lo que también se denomina superfamilia de los receptores de citocinas y, por último, la familia de los receptores de quimiocinas. Dentro de cada familia la homología entre sus diferentes miembros es aproximadamente del 15 al 25%. Existen receptores que no pueden ser agrupados en ninguna de estas familias como, por ejemplo,

el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), la cadena α del receptor de la IL-2 y el receptor del factor b de crecimiento transformante (TGF β).

Superfamilia de las inmunoglobulinas

Se incluyen dentro de esta familia un grupo de receptores que presentan en la región extracitoplasmática un número variable de dominios que son similares a los de las inmunoglobulinas y que intervienen en la unión con el ligando. La región citoplasmática contiene secuencias tirosina cinasa mediante las cuales tiene lugar la transducción de señales al interior de la célula como consecuencia de la unión del ligando con su receptor. A esta familia pertenecen los receptores de la IL-1 y de otras citocinas implicadas en el crecimiento celular como son el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSFR), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el factor de células pluripotentes (SCFR). Existen dos tipos de receptores para la IL-1 (IL-1RI e IL-1RII) a los que se unen tanto la IL-1 α como la IL-1 β aunque lo hacen con diferente afinidad. Recientemente se ha clonado un componente adicional del complejo del IL-1RI, denominado proteína accesoria del receptor de interleucina 1 (IL-1RAcP), que también pertenece a esta familia y que presenta una homología limitada con los IL-1RI y II.

Familia del TNFR

La característica principal de los receptores que se incluyen dentro de esta familia es la presencia en el dominio extracelular de 3 a 4 secuencias conservadas, de aproximadamente 40 aminoácidos, ricas en cisteína e implicadas en la unión con el ligando. La región intracelular no presenta secuencias homólogas de aminoácidos y tampoco se han identificado secuencias con motivos de señalización al interior de la célula. Dentro de esta familia se incluyen el receptor del factor de crecimiento nervioso (NGFR) y los 3 tipos de receptores para el TNF α y las linfoquinas (LT) (TNFR I, TNFR II y TNFR III) (Tabla 9.1). El TNF α y la LT α (TNF β) se unen, con afinidades similares, tanto al TNFR I como al TNFR II mientras que la LT β se une al TNFR III. Además, a esta familia de receptores pertenecen otras proteínas de membrana como el CD27, CD30, CD40, 4-1BB, OX-40, Fas-APO1 y APO-2L.

Superfamilia de los receptores de citocinas:

Los receptores que pertenecen a esta familia se pueden subdividir a su vez en dos clases relacionadas evolutivamente. La clase 1 está compuesta por la mayoría de los receptores de citocinas mientras que en la clase 2 se incluyen los receptores para los IFNs (Tabla 9.6).

Receptores de clase 1. Las cadenas polipeptídicas que forman parte de esta clase de receptores se caracterizan por poseer en su región extracitoplasmática dos pares de residuos de cisteína conservados en el extremo distal y un motivo Tryp-Ser-X-Tryp-Ser (WSXWS, donde X es un aminoácido no conservado) en su extremo carboxiterminal. La presencia de este dominio permite

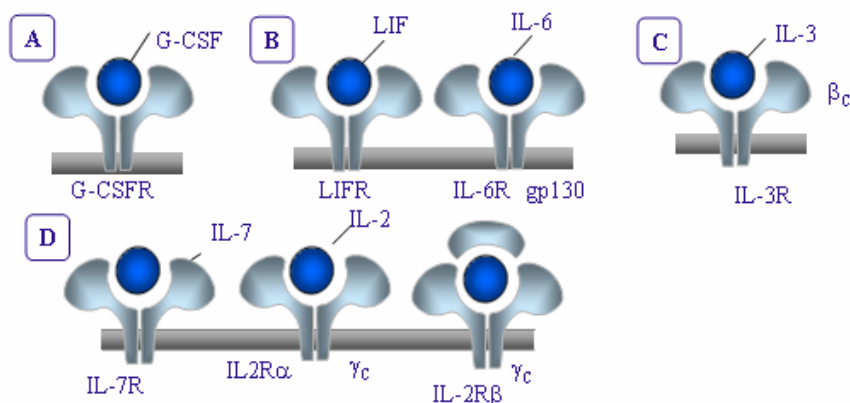
la unión eficiente del ligando al receptor. En la región citoplasmática no se han encontrado secuencias con actividad catalítica pero existen ácidos hidrofóbicos denominados respectivamente *box1* y *box2* que son necesarios para la transducción de señales al interior de la célula.

| Tabla 9.6. Superfamilia de receptores de citocinas | |
|---|-------------------------------------|
| Cadena común transductora de señales | Receptores |
| - | G-CSFR, EPOR y TPOR |
| gp130 | IL-6R, IL-11R, LIFR, OSMR y CNTFR |
| bc | IL-3R, IL-5R y GM-CSFR |
| gc | IL-2R, IL-4R, IL-7R, IL-9R e IL-15R |

Los receptores que forman parte de esta clase son complejos multicatenarios y la mayoría de ellos además de poseer una o más cadenas específicas de unión al ligando comparten una misma cadena que interviene en la transducción de señales al interior de la célula. Dentro de esta clase se incluyen las cadenas de transducción comunes bc y gc, la cadena b del IL-2R, así como la cadena específica de los receptores de la IL-3, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, GM-CSF, EPO (eritropoyetina) y TPO (trombopoyetina) (Tabla 9. 1). La cadena de transducción común gp130 y los receptores específicos de la IL-6, IL-11, IL-12, G-CSF, factor inhibidor de la leucemia (LIF) y oncostatina M (OSM) pertenecen a esta familia aunque su región extracitoplasmática distal presenta también dominios similares a los de las inmunoglobulinas, por lo que tienen una estructura de tipo mixto entre la de la superfamilia de las inmunoglobulinas y la de la superfamilia de receptores de citocinas (Figura 9.1 y [Tabla 9.5](#)). Además, dentro de esta familia se incluyen receptores para otras moléculas que no tienen funciones específicas inmunitarias, como el receptor de la hormona del crecimiento (GHR), de la prolactina (PRLR) y el del factor neurotrófico ciliar (CNTFR).

Los receptores de esta familia pueden ser agrupados según la cadena común (gp130, bc o gc) que comparten y a través de la cual se transmiten las señales al interior de la célula. Esta cadena no interviene en la unión con el ligando mientras que la cadena específica, generalmente denominada α , se une a la citocina aunque con baja afinidad. La oligomerización de una cadena específica, o de la cadena específica con alguna de las cadenas comunes es necesaria para la formación del receptor funcional de alta afinidad. Así se pueden establecer diferentes modelos de receptores ([Figura 9.10](#))

Fig.:9.10



Receptores que utilizan su cadena específica (A), que se forman por homo o hetero-dimerización de la cadena gp130 (B), que comparten la cadena β_c (C) y que comparten la cadena γ_c (D).

de los cuales el más sencillo es el formado únicamente por homodimerización de su cadena específica como es el caso del G-CSFR, EPOR y TPOR. Otro modelo consiste en la heterodimerización de la cadena específica y alguna de las cadenas comunes de transducción de señales. De este modo, los receptores para la IL-6, IL-11, LIF, OSM y CNTF se forman por heterodimerización de su cadena específica de unión con el ligando y de una o dos cadenas

gp130. Los receptores para la IL-3, IL-5 y GM-CSF son, en cambio, heterodímeros que constan de su cadena específica y de una única cadena común bc. Varios receptores de interleucinas, el IL-2R, IL-4R, IL-7R e IL-9R, están formados por su cadena específica y la cadena gc. El receptor de la IL-2 ha sido ampliamente estudiado y se ha comprobado que la transducción de señales tiene lugar por receptores con distinta afinidad que resultan de la unión de dos o de tres cadenas. El receptor de afinidad intermedia (10^{-9} M) está compuesto por la cadena específica b (IL-2Rb) y por la cadena común, gc, implicada en la transducción de señales mientras que el receptor de alta afinidad (10^{-11} M) es un complejo trimolecular que consta de las dos cadenas anteriores más la cadena específica a (IL-2Ra).

Receptores de clase 2. Estos receptores tienen conservado en su región extracelular un par de residuos de cisteína aunque, a diferencia de los receptores de clase 1, no contienen el motivo WSXWS. Dentro de esta clase se incluyen los receptores de los IFNs y el receptor de la IL-10. Los IFNs se unen a dos tipos de receptores: el IFN-alfa y el b al receptor de tipo I (IFNRI) y el IFN-gamma al receptor de tipo II (IFNRII). Recientemente se ha comprobado que los receptores funcionales de los IFNs, tanto de tipo I como de tipo II, constan de dos cadenas. Las nuevas cadenas clonadas (IFNRI2 e IFNRII2) pertenecen también a esta familia de receptores y son necesarias para la transducción de señales.

En la [figura 9.11](#), se esquematiza la intensidad de la señal atendiendo a la afinidad de la citocina a su receptor.

Fig.:9.11



RECEPTORES DE QUIMIOCINAS

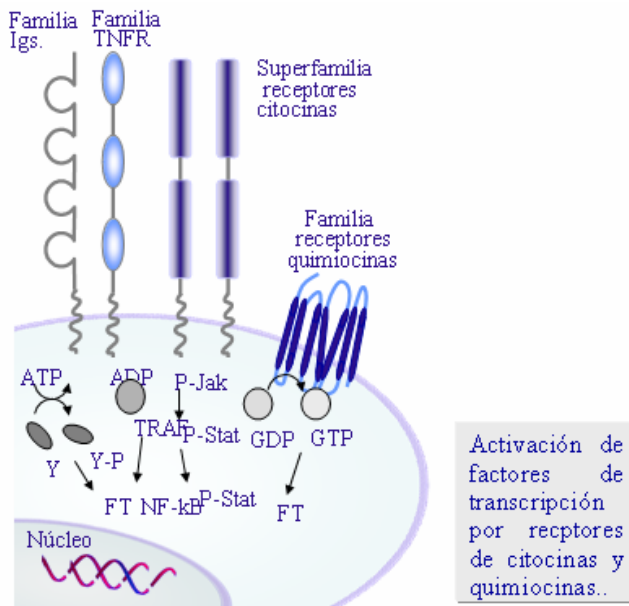
Las quimiocinas son un tipo de citocinas estructuralmente semejantes que se caracterizan por ejercer una actividad quimiotáctica y estimuladora sobre células de tipo inflamatorio. Esta familia de moléculas puede ser dividida en dos clases, CC y CXC, según variaciones en un motivo de cisteínas que se encuentra conservado en todos los receptores de esta familia. En las de tipo CXC, los dos residuos de cisteína están separados por un aminoácido no conservado mientras que en las de tipo CC las dos cisteínas están adyacentes.

Los receptores a los que se unen las quimiocinas presentan características muy diferentes a los receptores de las otras familias de receptores de citocinas. Actualmente se han clonado muchos de ellos y se ha comprobado que presentan una estructura similar a los receptores de la familia de la rodopsina ya que consisten en una región extracelular corta, contienen 7 dominios transmembranales muy conservados y están asociados a proteínas de unión con nucleótidos de guanina (proteína G) que intervienen en la transducción de señales. Dentro de esta familia de receptores, se pueden distinguir los receptores específicos y los compartidos según su especificidad de unión con el ligando. Los específicos unen un ligando en concreto siendo el ejemplo más representativo el IL-8RA o CXCR1 que únicamente une a IL-8. Por el contrario, los receptores compartidos pueden unir a más de una quimiocina del tipo CXC o a más de una quimiocina del tipo CC. Receptores de este tipo son, por ejemplo, el IL-8RB o CXCR2 que une a IL-8 y a otras quimiocinas CXC y el CCR1 cuyos ligandos son quimiocinas del tipo CC.

MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES.

La unión de una citocina a su receptor en la superficie de la célula diana produce su efecto biológico mediante la fosforilación de proteínas celulares, incluido el propio receptor. Estas proteínas fosforiladas activan factores de transcripción produciéndose, en último término, la transcripción de determinados genes cuyos productos proteicos son los que, en último término, van a ejercer el efecto biológico correspondiente. En la mayoría de los receptores, el primer paso en la señalización consiste en la oligomerización de varias cadenas de receptores inducida por la unión con el ligando. Esta asociación permite el contacto de las regiones citoplasmáticas de los receptores a partir del cual se van a activar mecanismos de señalización específicos de cada familia de receptores de citocinas. Además, las citocinas también transducen señales mediante mecanismos comunes a otros ligandos (Figura 9.12).

Fig.:9.12



Superfamilia de inmunoglobulinas: señalización por receptores con actividad tirosina cinasa

En los receptores de la familia de las inmunoglobulinas, la señalización está mediada por secuencias con actividad tirosina cinasa presentes en su región citoplasmática que fosforilan residuos de tirosinas en proteínas citoplasmáticas. Este dominio está altamente conservado y funciona como un sitio de unión para el ATP implicado en la reacción de fosforilación. La oligomerización de varias cadenas del receptor parece ser necesaria para la inducción de la actividad tirosina cinasa. En el caso del PDGFR y M-CSFR, sus ligandos

son complejos diméricos que, al unirse a dos cadenas próximas en la superficie celular, producen la dimerización del receptor y la transducción de señales al interior de la célula. El IL-1RI es un sistema más complejo ya que recientemente se ha comprobado que para una señalización efectiva por IL-1, además de la cadena específica, es esencial la presencia de la proteína accesoria (IL-1RAcP) también perteneciente a esta familia.

Señalización en la familia del TNFR

La región citoplasmática de los receptores de la familia del TNFR no presenta secuencias con actividad catalítica pero se ha comprobado que para la transducción de señales por varios de ellos son necesarias unas proteínas citoplasmáticas, pertenecientes a una nueva familia, denominadas factores asociados al receptor del TNF (TRAF). Estas proteínas forman complejos multimoleculares e interaccionan con las regiones citoplasmáticas de los receptores produciéndose, en último término, la activación del factor de transcripción NFκB. En esta familia también parece ser necesaria la oligomerización de varias cadenas del receptor para que tenga lugar la señalización al interior de la célula. Por ejemplo, en el caso del TNFR se produce la transducción de señales porque su ligando es una proteína trimérica que provoca la oligomerización de 3 cadenas del receptor y su posterior contacto citoplasmático.

Superfamilia de los receptores de citocinas: señalización por Jaks y Stats

En la superfamilia de receptores de citocinas tampoco existen dominios con actividad catalítica en su región citoplasmática. A pesar de ello, la unión de una citocina con su receptor produce una rápida fosforilación de tirosinas en proteínas celulares incluido el propio receptor.

Esta señalización está mediada principalmente por una nueva familia de tirosina cinasas denominadas *Janus* cinasas (Jaks) y por factores de transcripción de una nueva familia denominada Stat (transductores de señal y activadores de la transcripción). No se conoce todavía el mecanismo exacto mediante el cual se produce la señalización por las cinasas Jak y los factores de transcripción Stat. Diversos estudios sugieren que las Jaks se encuentran asociadas con una de las subunidades del receptor y que la oligomerización del receptor inducida por la unión con su citocina produce la activación por autofosforilación de estas cinasas. Esta activación requiere los motivos citoplasmáticos *box1* y *box2* ya que mutaciones o deleciones en estas regiones suprimen la señalización. A continuación, las Jaks activadas fosforilan residuos de tirosina en el propio receptor y en los factores de transcripción Stat. El siguiente paso en la señalización consiste en la dimerización de los Stat fosforilados y en su traslocación al núcleo donde se unen a secuencias palindrómicas en el ADN en las que se puede reconocer una estructura general TT(N)₅A.

La familia de cinasas Jak consta actualmente de 4 miembros (Jak1, Jak2, Jak3 y Tyk2). Parece existir un patrón de asociación entre un determinado receptor y una determinada Jak según la cadena común que interviene en la transducción de señales. Uno de los ejemplos más claros es el de los receptores que utilizan la cadena gc en los que la cadena específica se asocia con Jak1 mientras que la cadena común se asocia con Jak3.

La identificación de los Stats y su relación con las cinasas Jak ha sido posible gracias a los estudios realizados sobre la inducción de transcripción en respuesta a los IFNs. Hasta el momento se han identificado 6 componentes de esta familia. No parece existir un patrón específico de activación receptor-Stat ya que un Stat puede ser activado por múltiples receptores y la unión de una citocina con su receptor puede activar varios Stats. Por otra parte, existe una cierta relación entre grupos de receptores que comparten una misma cadena de transducción de señales y determinados Stats. Así, los receptores que comparten la cadena bc activan el Stat5 mientras que los que utilizan la cadena gp130 activan preferentemente el Stat3.

Familia de los receptores de quimiocinas: señalización por proteína G

La señalización por los receptores de quimiocinas está mediada por proteínas G asociadas a su extremo carboxiterminal. Estas proteínas se encuentran localizadas en la cara interna de la membrana citoplasmática y catalizan el intercambio de GDP por GTP produciéndose la activación de muchas enzimas citoplasmáticas y, en último término, la activación de factores de transcripción. En esta familia, no es necesaria la oligomerización del receptor para la transducción de señales al interior de la célula ya que los receptores funcionales constan únicamente de una cadena.

Vías comunes de transducción de señales

Además de los mecanismos de señalización específicos de cada familia de receptores, las citocinas pueden activar mecanismos comunes a las distintas familias e incluso a otros sistemas de receptores. Los primeros candidatos para la fosforilación en tirosinas producida inmediatamente después de la unión de una citocina con su receptor fueron cinasas de la familia *src*. Estas tirosina cinasas han sido implicadas en la respuesta a muchos ligandos y además se requieren en la activación celular a través del TCR. Actualmente, se ha comprobado que varias *src* cinasas son activadas por receptores de citocinas de la superfamilia de las inmunoglobulinas, como el PDGFR, y por varios componentes de la superfamilia de receptores de citocinas.

Otra vía de señalización utilizada también por los receptores de citocinas es la Ras-GTP que, además, forma parte del crecimiento normal en respuesta a muchos factores de crecimiento y de la proliferación maligna inducida por oncogenes. La estimulación de esta vía, en último término, produce la activación de la cascada de cinasas de proteína activadas por mitógenos (MAPK). Las MAPK activadas se traslocan al núcleo donde fosforilan varios factores de transcripción como c-Myc y c-Jun. La transducción de señales por la vía Ras-GTP parece ser común a muchas citocinas ya que su activación ha sido observada en la señalización por componentes de todas las familias de receptores de citocinas.

Implicaciones funcionales de los receptores de citocinas.

Determinadas características funcionales de las citocinas pueden ser explicadas ahora por los recientes conocimientos adquiridos sobre la composición y los mecanismos de activación de sus receptores. Las citocinas son redundantes, es decir, varias citocinas ejercen efectos biológicos similares sobre un mismo tipo celular. El que algunos receptores de citocinas sean complejos oligoméricos que comparten una misma cadena de transducción de señales puede explicar este hecho. En estos receptores, la señalización tendría lugar por vías comunes produciéndose la transcripción de los mismos genes. Este fenómeno ha sido mejor observado en las citocinas que utilizan receptores que son miembros de la superfamilia de los receptores de citocinas. Por ejemplo, la IL-3 y el GM-CSF que utilizan receptores que comparten la cadena beta como transductora de señales tienen funciones muy parecidas en el sistema hematopoyético. En el caso de las citocinas que utilizan la cadena gp130 (IL-6, LIF, CNTF, OSM, e IL-11), todas ellas son capaces de inducir la producción de proteínas de fase aguda en el hígado. Respecto a las citocinas cuyos receptores comparten la cadena gamma como transductora de señales (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15), todas son factores de crecimiento de células T. Este hecho es de gran importancia en la inmunodeficiencia combinada severa ligada al cromosoma X (XSCID) en la que no se produce un desarrollo normal de células T debido a la falta de una cadena transductora funcional por mutaciones en la cadena gamma.

Otro mecanismo que explicaría la redundancia de las citocinas es el hecho de que no exista una elevada especificidad de unión entre una citocina y su receptor como es el caso de las quimiocinas y sus receptores. Muchas de ellas tienen efecto quimiotáctico sobre un mismo tipo celular lo que puede ser explicado porque comparten un mismo receptor.

La pleiotropía es otra característica funcional de las citocinas ya que algunas realizan múltiples funciones diferentes en distintos tipos celulares. El empleo de varias rutas de señalización así como la activación de múltiples cinasas y factores de transcripción que tiene lugar como consecuencia de la unión de las citocinas a sus receptores puede explicar la diversidad funcional de las mismas.

RECEPTORES SOLUBLES

Además de existir como proteínas de membrana, muchos receptores de citocinas son sintetizados como proteínas solubles. La existencia de estos receptores ha modificado en gran manera el conocimiento sobre la interacción citocina-receptor y la regulación de las distintas funciones de las citocinas. A nivel molecular, los mecanismos más comunes de generación de las formas solubles de los receptores son la rotura proteolítica del receptor expresado en la membrana y el procesamiento alternativo del ARNm (Tabla 9.7).

| Tabla 9.7. Mecanismos de formación de receptores solubles | |
|--|---|
| Rotura proteolítica | Procesamiento alternativo del ARNm |
| IL-1RI, IL-RII M-CSFR, PDGFR NGFR, TNFRI, TNFRII IL-2Ra | GM-CSFR, EPOR, IL-4R, IL-5R, IL-7R, IL-9R, G-CSFR, LIFR IFNRI IFNRIEGFR |

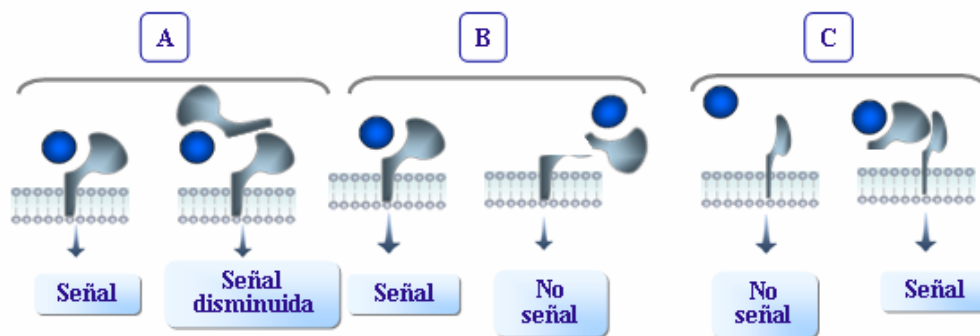
El receptor soluble del CNTF (sCNTFR) se forma por un mecanismo de rotura lipídica y en el caso de la forma soluble del receptor de la IL-6 (sIL-6R), no se conoce su mecanismo de generación.

Los receptores solubles pueden ejercer varios efectos biológicos (Figura 9. 4) si bien el más común es el de antagonistas de su receptor equivalente en la membrana mediante compe-

tición por la unión con el ligando para prevenir la señalización al interior de la célula. Receptores solubles de este tipo son, por ejemplo, los de la IL-1, IL-4 y TNF-alfa ya que producen una inhibición dosis dependiente de la función del receptor de membrana. Cuando los receptores solubles se generan por proteólisis de los receptores de membrana, disminuye el número de receptores funcionales a los que se puede unir la citocina en la superficie celular y por tanto, también se produce una inhibición en la señalización al interior de la célula.

Además de las funciones inhibitoras de los receptores solubles, se ha comprobado que, en algunos casos, estos receptores pueden facilitar la señalización inducida por la unión con su citocina en células que no expresen el receptor funcional completo de membrana. Este mecanismo se ha observado en las formas solubles de receptores (Figura 9.13).

Fig: 9.13



A: Los receptores solubles compiten con los de membrana por su unión con la citocina. B: La generación de receptores solubles impide la transducción de señales. C: Los receptores solubles unidos a su citocina se pueden asociar con la cadena transductora de señal.

BIBLIOGRAFIA

1. Callard, R. y Gearing, A. 1994. *The cytokine. Facts Book*. Academic Press.
2. Gruss, H-J. y Dower S.K. 1995. *Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily: Involvement in the Pathology of Malignant Lymphomas*. Blood 85, 3378-3404.
3. Kishimoto, T., Taga, T. y Akira, S. 1994. *Cytokine signal transduction*. Cell 76:253-262.
4. Premack, B.A. y Schall, T.J. 1996. *Chemokine receptors: Gateways to inflammation and infection*. Nature Medicine 11, 1174-1178.
5. Ihle, J.N., Whitthuhn, B.A., Quelle, F.W., Yamamoto, K. y Silvennoinen, O. 1995. *Signaling through the hematopoietic cytokine receptors*. Annu. Rev. Immunol. 13, 369-398.
6. Heaney, M.L. y Golde, D.W. 1996. *Soluble cytokine receptors*. Blood 87, 847-857.