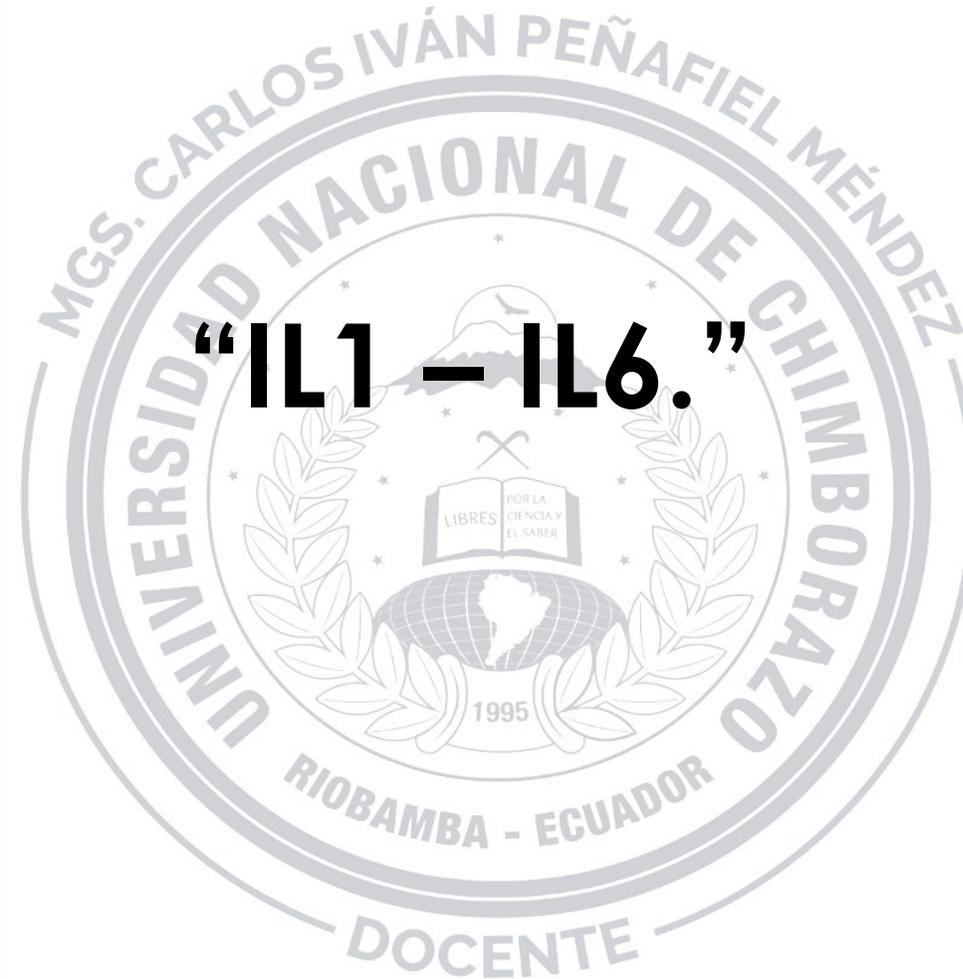


2022

Tema:

Cuarto Semestre



“IL1 – IL6.”



Generalidades



## Citocinas

Interleucina-1  
Interleucina-2  
Interleucina-3  
Interleucina-4  
Interleucina-5  
Interleucina-6  
Interleucina-7  
Interleucina-8 y las quimiocinas  
Interleucina-9  
Interleucina-10  
Interleucina-11  
Interleucina-12  
Interleucina-13

Interleucina-14  
Interleucina-15  
Interleucina-16  
Interleucina-17  
Interleucina-18  
Factor transformante del crecimiento  $\beta$   
Factor de necrosis tumoral  
Interferón- $\gamma$

## Citocinas

La secreción y la unión de las citocinas es el equivalente celular a estar "en línea". El entorno predominante de citocinas en un organismo forma un "Internet" de comunicación entre las células. Las señales de las citocinas son recibidas sobre la superficie celular y no sólo como simples mensajes, sino también como combinaciones complejas e imperceptibles sinérgicas y antagónicas que regulan procesos como la respuesta inmune, la migración celular y la cicatrización de las heridas. Para responder a los mensajes específicos de las citocinas, las células despliegan miles de receptores de superficie de citocinas, presentados como múltiples antenas. Utilizando estos receptores, las células seleccionan, procesan y responden a combinaciones de citocinas solubles y de unión a sustratos de manera dependiente de la densidad y el estado de activación de los receptores de superficie. El término "citocina" se refiere a los productos solubles de las "células" en sentido genérico. Muchos tipos celulares son capaces de producirlas, pero para la mayor parte son la célula T y el macrófago las factorías virtuales de citocinas, y por esta razón muchas familias de citocinas se conocen como interleucinas (IL).

# Citocinas

- El método de referencia para la detección de la actividad de las citocinas son:
- Equipos de ensayo con enzima fijada a inmunoabsorbente (ELISA).
- Técnicas moleculares (PCR hibridación in situ)
- En los últimos años la lista de citocinas se ha ampliado, pero solo se presentan aquellas para las que se conoce suficiente información.

# Interleucina-1



La familia de citocinas de la IL-1 contiene tres proteínas: la IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  (los dos componentes agonistas), y el antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA), un antagonista específico de receptor que ocurre naturalmente (Dinarello, 1998). Los tres genes separados que codifican estas citocinas proinflamatorias han sido mapeados en el brazo largo del cromosoma 2. La IL-1 $\alpha$  y la IL-1 $\beta$  son sintetizadas como proteínas precursoras intracitoplasmáticas de 31 kDa que son degradadas para generar las formas biológicamente activas de 17 kDa. La pro-IL-1 $\alpha$  es convertida en su forma activa a través de la acción de proteasa extracelulares, aunque la proforma no degradada puede estimular el crecimiento autocrino cuando es liberada por los queratinocitos, por las células T colaboradoras tipo II (Th2) o por los timocitos. La pro-IL-1 $\beta$  se convierte intracelularmente en su forma biológicamente activa por la enzima convertidora de IL-1 $\beta$  (ICE), una enzima asociada a la apoptosis.

# Interleucina-1



Se han descrito dos receptores de IL-1: un receptor tipo I de 80 kDa ampliamente expresado (IL-1RI) que transduce la señal cuando se une tanto a IL-1 $\alpha$  como a IL-1 $\beta$ , y un receptor tipo II de 67 kDa más restringido (para neutrófilos, monocitos y células B) (IL-1RII). El IL-1RII no transduce la señal intracelular, incluso cuando se une a su ligando preferido, la IL-1 $\beta$ , y por lo tanto se ha descrito como un receptor “señuelo” que actúa como un “escondite” para las moléculas de IL-1 $\beta$ . Una vez unido a su ligando el IL-1RI se asocia con una proteína accesoria (IL-1RAcP). Juntos señalizan el núcleo a través de muchas vías de cinasas de proteínas asociadas a microtúbulos (MAP) que activan los factores de transcripción nuclear incluyendo el factor nuclear (NF)  $\kappa$ B, entre otros (O’Neill, 1996). La molécula antagonista IL-1RA es capaz de unir IL-1RI y IL-1RII, pero no inicia la señal de transducción intracelular.

# Interleucina-1



Como regulador primario de las respuestas inmunes e inflamatorias, la IL-1 exhibe miles de efectos biológicos (Rosenwasser, 1998). Optimiza el complejo mayor de histocompatibilidad antígeno/receptor de células T (MHC/TCR) mediando la activación de las células T como un componente importante de señal no conocida, y aumenta la actividad de las citocinas derivadas de la célula T como la IL-2 a través de la regulación a la alta del receptor de IL-2. La IL-1 estimula la proliferación de la célula progenitora hematopoyética (CPH) en sinergia con los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas, y cuando se administra aislada moviliza neutrofilia derivadas de la médula ósea. Las evidencias indican un papel para la IL-1 en promover el crecimiento y proliferación de algunas líneas celulares leucémicas, pero es citotóxica directamente para algunas células infectadas por virus y para algunas células tumorales.

# Interleucina-1

La capacidad de la IL-1 de estimular el metabolismo del ácido araquidónico empleando eicosanoides como la prostaglandina  $E_2$  y los leucotrienos como intermediarios, y su capacidad para inducir la producción y liberación de cantidades de otras citocinas explica gran parte de su actividad proinflamatoria. En los lugares de inflamación, la IL-1 origina una regulación a la alta de los receptores de moléculas de adhesión sobre el endotelio vascular y estimula la producción de quimiocinas conduciendo a la acumulación local de leucocitos. En situaciones de alergia como la hipersensibilidad Tipo 1, la IL-1 puede aumentar la liberación de histamina de los basófilos y eosinófilos, contribuyendo esto a la broncoconstricción al estimular al músculo liso vascular.

La IL-1 es responsable de la producción de reactantes de fase aguda por el hígado (p. ej., complemento, péptido C reactivo) a expensas de proteínas transportadoras como la albúmina. Para pagar el coste de los aminoácidos de la síntesis masiva de péptidos, la IL-1 promueve la ruptura muscular, acontecimiento que explica la mialgia que acompaña a algunas enfermedades. La IL-1 contribuye a la dilatación vascular y a la hipotensión en el choque séptico a través de la inducción de óxido nítrico (NO) en las células endoteliales, y también puede ser un significativo mediador del choque cardiogénico.

En el sistema nervioso central (SNC), la IL-1 promueve la fiebre, la anorexia, el sueño de ondas lentas y la letargia, así como la liberación de corticoides del hipotálamo. En los lugares articulares, la IL-1 promueve la proliferación de células sinoviales, el depósito de colágeno, la resorción del cartilago y el hueso; acciones que tienen implicaciones en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide (AR).

## Interleucina-6



La IL-6 fue identificada inicialmente en los sobrenadantes de cultivos de células T cooperadoras como un agente capaz de inducir la proliferación de una inmunoglobulina secretada por las poblaciones de células B. Sin embargo, sus acciones se extienden a muchas células diana y ahora se reconoce como una citocina importante inmune, hematopoyética y proinflamatoria (Hirano, 1998). La IL-6 es secretada como un péptido de 184 aminoácidos de alrededor de 21 kDa, dependiendo de su grado de glicosilación. El gen que codifica la IL-6 ha sido secuenciado en el cromosoma 7 (Hirano, 1986). La molécula de la IL-6 se caracteriza por cuatro asas  $\alpha$ -helicoidales conectadas por asas de péptidos interpuestas (Bazan, 1990).

El complejo del receptor de la IL-6 (IL-6R) (revisado en Hirano, 1998) es un miembro de la superfamilia de receptores de citocinas y está compuesto de una cadena de unión  $\alpha$  específica de ligando de 80 kDa (IL-6R $\alpha$ ) y una cadena de señalización  $\beta$  no asociada covalentemente, la gp130. La subunidad  $\beta$  es compartida por otros receptores incluyendo los de la IL-11 y del GM-CSF, y se marca por cuatro residuos conservados de cisteína y un dominio triptófano-serina-X-triptófano-serina en su región amino-terminal. Esto puede explicar en la redundancia funcional observada en las actividades de estas citocinas. El complejo IL-6R combinado forma un receptor de alta afinidad para la IL-6, permitiendo la señal de transducción a través de las vías de la JAK/STAT.



Una variedad de células producen IL-6, incluyendo las células T y las células B, los monocitos y macrófagos, los fibroblastos, los queratinocitos, los sinoviocitos, los condrocitos y las células endoteliales. La IL-6 actúa sobre las células T, los hepatocitos, los progenitores hematopoyéticos y las neuronas. Es un potente factor de crecimiento para las líneas celulares del mieloma y el plasmocitoma humano, y tienen una acción autocrina y paracrina sobre los mielomas humanos trasplantados al ratón. En los hepatocitos, la IL-6 estimula la producción de varios reactantes de fase aguda, y en los ratones *knockout* por IL-6, están muy disminuidas la liberación de reactantes de la fase aguda y de Ig.

En las células hematopoyéticas, la IL-6 origina la proliferación y diferenciación de células T, aumenta la formación de colonias de progenitores hematopoyéticos multipotenciales e induce la maduración de los megacariocitos. Estimula la formación de osteoclastos, la proliferación de las células del músculo liso vascular, e induce la producción del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). En el SNC, la IL-6 permite la supervivencia de las neuronas colinérgicas, mientras que en el sistema reproductor induce la secreción de gonadotropina coriónica humana (hCG) por el trofoblasto.

Han sido observadas alteraciones en la producción de IL-6 en pacientes con AR, y se ha demostrado una significativa correlación entre las concentraciones de IL-6 e IgG en el líquido sinovial de pacientes con AR (Hirano, 1988; Hermann, 1989). En los modelos animales, la administración de IL-6 parece participar en el desarrollo de la glomerulonefritis membranosa proliferativa acelerada, simulando cambios encontrados en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) (Ryffel, 1994). Otros estudios en ratones transgénicos sugieren un papel para la IL-6 en la aparición de la diabetes tipo I y en la generación de los plasmocitomas monoclonales malignos (Suematsu, 1989; Hirano, 1991). La evidencia clínica sugiere que la determinación de los niveles séricos de IL-6 en neonatos (Kuster, 1998) y en los pacientes con cáncer en quimioterapia (de Bont, 1999) puede ayudar a identificar aquellos neonatos con riesgo inminente de sepsis, y aquellos pacientes cuyos episodios febriles se deben a la quimioterapia más que a la sepsis.