

En humanos, la expresión de IL-9 está aparentemente limitada a las poblaciones de células T CD4+ CD45 RO positiva (células T memoria), y a las células T CD45-RA+ en presencia de IL-4 e IL-10 (Houssiau, 1995). Se requiere una cascada de citocinas que incluya la IL-2, la IL-4 y la IL-10 para mediar su expresión. Además, el virus tipo 1 linfotrópico de células T humanas (HTLV-1) transformante de células T constitutivamente produce IL-9 en respuesta a una ruta de inducción aún desconocida.

El papel fisiológico de la IL-9 en las células normales todavía no es conocido, pero las células T aisladas en fresco en cultivos a largo plazo responden a la larga a una actividad de crecimiento promovida por la IL-9, y en cultivos de células T murinas sufren transformación tumoral (Uyttenhove, 1988). Interesantemente, del 5% al 10% de los ratones transgénicos que sobreproducen IL-9 desarrollan espontáneamente linfomas linfoblásticos (Renauld, 1994), y la IL-9 es producida en las células tumorales de la enfermedad de Hodgkin y del linfoma anaplásico (Merz, 1991). Lo último muestra la posibilidad de una curva de respuesta autocrina de la IL-9 (Demoulin, 1998).

# Interleucina-10



La IL-10 es una potente citocina antiinflamatoria (Fiorentino, 1989). Es una proteína de 160 aminoácidos con una masa molecular de 18,5 kDa (Kim, 1992), que contiene cuatro residuos cisteína y dos puentes disulfuro que mantienen su estructura helicoidal y su actividad biológica. La codifica un gen secuenciado en el cromosoma 1. El receptor de IL-10 (IL-10R) es expresado sobre todo en las células hematopoyéticas, y es una proteína de 90 a 110 kDa cuyo dominio extracelular se une a las moléculas dimerizadas de IL-10 (Tan, 1995). La transducción de señales de la IL-10 está mediada a través de la vía de la JAK/STAT (Lalani, 1997).

Aunque muchos tipos de célula, incluyendo las células Th2, las células T CD4+ y CD8+, los monocitos y los macrófagos, los mastocitos, los queratinocitos, los eosinófilos, las células epiteliales y muchas células tumorales son capaces de producir IL-10, es el monocito el que produce la mayor cantidad de IL-10 en la mayoría de las situaciones inflamatorias (Lalani, 1997). Ya que puede ser producida de un modo autocrino y regular su propia producción a través de mecanismos de retroalimentación negativos, la IL-10 regula la respuesta inflamatoria necesaria en el foco inflamatorio (Tan, 1995). La IL-10 actúa inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 $\alpha$ , la IL-1 $\beta$ , la IL-6, la IL-8, el TNF- $\alpha$ , el G-CSF, el CM-CSF y las quimiocinas incluyendo la IL-8 y la MIP-1 $\alpha$ , suprimiendo la transcripción de sus genes correspondientes (Goldman, 1997). La IL-10 también suprime la liberación de los radicales libres del oxígeno e inhibe la actividad microbicida dependiente del óxido nítrico en los macrófagos (Fleming, 1996).

## Interleucina-11



La IL-11 es una citocina pleotrópica con numerosos efectos en muchos tejidos incluyendo la médula ósea, el cerebro, el intestino y los testículos. El ADNc de la IL-11 codifica un precursor polipeptídico de 23 kDa, 199 aminoácidos, con una secuencia líder de 21 aminoácidos que parecen carecer de lugares potenciales de glicosilación y de residuos cisteína. El gen codificante se ha secuenciado en el cromosoma 19, y su estructura tridimensional contiene probablemente cuatro residuos  $\beta$ -hélice (Czupryn, 1995).

El receptor de la IL-11 (IL-11R) está formado por una asociación no covalente de una cadena  $\alpha$  específica de ligando y una cadena  $\beta$  de transducción de señal, la gp130. El complejo IL-6R también utiliza la subunidad gp130 como cadena de señalización, explicando algunos de los solapamientos en las acciones de estas citocinas (Cherel, 1996). Cuando se asocia con el IL-11R $\beta$  (gp130), la afinidad de unión para la IL-11 es mayor y se genera una señal biológica a través de la formación de homodímeros de gp130. Se cree que estos activan las vías de transducción incluyendo las cinasas JAK, las cinasas MAPK, las proteínas cinasa ribosomales S6, y la familia de cinasas Src (Fuhrer, 1996). El ARNm de la IL-11 ha sido detectado en muchos tejidos estimulados incluyendo los fibroblastos, las células epiteliales, los condrocitos, los sinoviocitos, los osteoblastos y las células del glioblastoma.

La IL-12 es una citocina heterodimérica de 70 kDa formada por dos cadenas unidas covalentemente (p35 y p40), que son codificadas por dos genes separados (Trinchieri, 1994). La IL-12 promueve la diferenciación de las células humanas tipo Th1, preparándolas para incrementar la producción de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), y aumenta las capacidades citolíticas de las NK y de las células T (Heufler, 1996). Estudiado inicialmente en las células T activadas y en las células NK CD56+, el receptor de la IL-12 (IL-12R) es un miembro de la superfamilia de receptores hematopoyéticos y tiene una homología significativa con la gp130 y con los receptores del G-CSF y del factor inhibidor de leucemia (LIF). La IL-12 es producida principalmente por los monocitos y los macrófagos, por las células dendríticas (APC profesionales) y, en una pequeña cantidad, por los neutrófilos y los queratinocitos. Su producción está regulada a la baja por la IL-10 y el TGF- $\beta$ , y su síntesis está aumentada por el IFN- $\gamma$ . La síntesis de IL-12 es inducida rápidamente en las células fagocíticas por ciertos tipos de bacterias, patógenos intracelulares incluyendo los protozoos y los hongos, y en menor medida los virus. También puede producirse con la interacción homotípica del antígeno CD40 en las células T activadas y en los fagocitos (Trinchieri, 1997).

La IL-13 es una proteína de 12 kDa, 132 aminoácidos, clonada por primera vez de linfocitos T activados y clones de células T en 1993, con cuatro lugares de N-glicosilación y dos puentes disulfuro. Su gen de 4,5 kb se ha secuenciado en el cromosoma 5 en el grupo de genes que contiene la IL-3, la IL-4, la IL-5, la IL-9 y el GM-CSF. Se cree que posee una estructura  $\alpha$ -helicoidal, con cuatro hélices  $\alpha$  y dos cadenas plegadas  $\beta$ .

El receptor de la IL-13 (IL-13R) se expresa en las células B, monocitos, basófilos, eosinófilos, mastocitos, células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos y ciertas células tumorales. Aparentemente, no se expresa en linfocitos T humanos. La IL-13 y la IL-4 comparten un componente del receptor común, el gp140, una proteína de 65 a 70 kDa que sirve como receptor de baja afinidad (IL-13R $\alpha$ ) para la IL-13, como el receptor tipo II de IL-4 (IL-4R $\alpha$ ). No es sorprendente, entonces, que la IL-13 simula muchas de las acciones biológicas de la IL-4. Cuando se une a su ligando, el IL-13R y el IL-4R inducen la fosforilación de la tirosina del JAK-1 en las células hematopoyéticas, y del JAK-2 en las células no hematopoyéticas, seguido por la activación del STAT-6 y de la PI3-cinasa (Keegan, 1996; Burd, 1995).

# Interleucina-14

La IL-14 probablemente fue nombrada prematuramente y no parece ser una molécula distintiva.

La IL-15 es una proteína de 14 a 15 kDa, 114 aminoácidos, identificada por primera vez como un factor de crecimiento celular en los sobrenadantes de las líneas celulares epiteliales de riñones de mono (Grabstein, 1994). Aunque su secuencia de aminoácidos primaria es única, su estructura tridimensional contiene dos puentes disulfuro y se parece bastante a la de otros miembros de la familia de citocinas de cuatro  $\alpha$  hélices de unión, que incluye a la IL-2, citocina con una actividad funcional similar. El gen que codifica la IL-15 se ha secuenciado en el cromosoma 4, cerca del gen de la IL-2 (Anderson, 1995a).

El receptor de la IL-15 (IL-15R) está compuesto de tres subunidades proteicas: una cadena IL-15R $\alpha$  específica de ligando, y unas cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  idénticas a las cadenas  $\beta$  y  $\gamma$  del IL-2R. Este hecho explica las actividades similares de IL-15 y la IL-2. La IL-15R $\alpha$  comparte homología con la IL-2R $\alpha$ , aunque su distribución tisular es diferente, y al igual que la IL-2R $\alpha$ , es incapaz de transducir una señal a menos que esté asociada con las cadenas de transducción de señal  $\beta$  y  $\gamma$  (Anderson, 1995b). Mientras que el IL-15R en las células T utiliza al JAK-1 y al JAK-3, en los mastocitos emplea la vía JAK-2/STAT-5 (Johnston, 1995).

## Interleucina-16



Reconocida inicialmente como un factor quimiotáctico en cultivos de células mononucleares de sangre humana periférica estimuladas con mitógenos (Center, 1982), la IL-16 está reconocida como un quimiotáctico proinflamatorio de células T. Los linfocitos estimulados con mitógenos producen IL-16 como una molécula precursora que es degradada y secretada como una proteína de 17 kDa, 130 aminoácidos. Solo tras la agregación en homotetrámeros la IL-16 parece poseer actividad biológica (Bazan, 1996). Se cree que la IL-16 contiene seis láminas de pliegues- $\beta$  incluyendo la secuencia de aminoácidos, glicina-leucina-glicina-fenilalanina, que se cree que facilita las interacciones proteína-proteína como la autoagregación. El gen que codifica la IL-16 ha sido secuenciado en el cromosoma 15. La superficie de las células CD4 parece servir como receptor de superficie para la IL-16 soluble, y es absolutamente necesaria para la señalización biológica (Cruikshank, 1994) a través de vías que pueden incluir la fosforilación del p56<sup>lck</sup>.

La IL-16 es liberada por las células T tras la estimulación con mitógenos, antígenos, histamina y serotonina. Los cultivos de eosinófilos y mastocitos también liberan IL-16 en presencia de GM-CSF, y también PMA e ionóforos de calcio, respectivamente. La IL-16 también ha sido identificada en los sobrenadantes de cultivos de células epiteliales respiratorias extraídas de asmáticos.

Conocida inicialmente como antígeno 8 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-8), la IL-17 es una citocina proinflamatoria de 32 kDa secretada como homodímeros unidos covalentemente por un restringido grupo de células T memoria activadas (Yao, 1995; Fossiez, 1996). El gen que codifica esta citocina descrita recientemente ha sido mapeado en el cromosoma 2 y su expresión parece estar estrechamente regulada. La IL-17 se expresa predominantemente por las células T CD4+ CD45-RO en respuesta a una variedad de señales de activación incluyendo la Con A, el PHA, el anti-CD3 mAb, el anti-CD28 mAb y el PI (Fossiez, 1996).

# Interleucina-18



Llamada originalmente factor inductor de IFN- $\gamma$  (IFIF), la IL-18 es una proteína de aproximadamente 18 kDa producida por los macrófagos activados, las células de Kupffer, los osteoblastos y los queratinocitos (Torigoe, 1997). La formación de la IL-18 biológicamente activa requiere el procesamiento del precursor de 24 kDa por la caspasa-1 (ICE) en las células de Kupffer.

El receptor de la IL-18 (IL-18R) es idéntico a la proteína relacionada con el IL-1R (IL-1Rrp) (Torigoe, 1997), y cuando se une a su ligando el IL-18R induce la unión del ADN NF- $\kappa\beta$ . Se han identificado IL-18Rs de alta y baja afinidad, pero sus papeles en la transducción de señal no están claros.

La función primaria de la IL-18 parece ser la inducción del IFN- $\gamma$  en las células Th1 activadas y en las células B anti-CD40 activadas (en presencia de IL-12). La IL-18 también induce la síntesis por las células T de CM-CSF e IL-6, y promueve la citotoxicidad sobre las células NK permitiendo la exocitosis de perforinas y granzima A (Ushio, 1996). Los estudios *in vitro* sugieren un papel para la IL-18 fuera del sistema inmune (Udagawa, 1997; Stoll, 1997; Conti, 1997).

Los papeles fisiológicos de la IL-18 pueden incluir la defensa contra la infección, y un papel en el rechazo de tumores. A través de la supresión de la producción de IgE, la IL-18 puede abortar la respuesta alérgica (Yoshimoto, 1997), pero la producción no regulada de IL-18 está asociada con el daño del parénquima hepático en modelos animales. La IL-18 puede participar en la patogénesis de la linfocitosis hemofagocítica (HL) a través de la inducción de células Th1. La medición de los niveles de IL-18 en la sangre periférica de los pacientes afectados puede facilitar un medio para la monitorización de la actividad de la enfermedad HL latente (Takada, 1999).

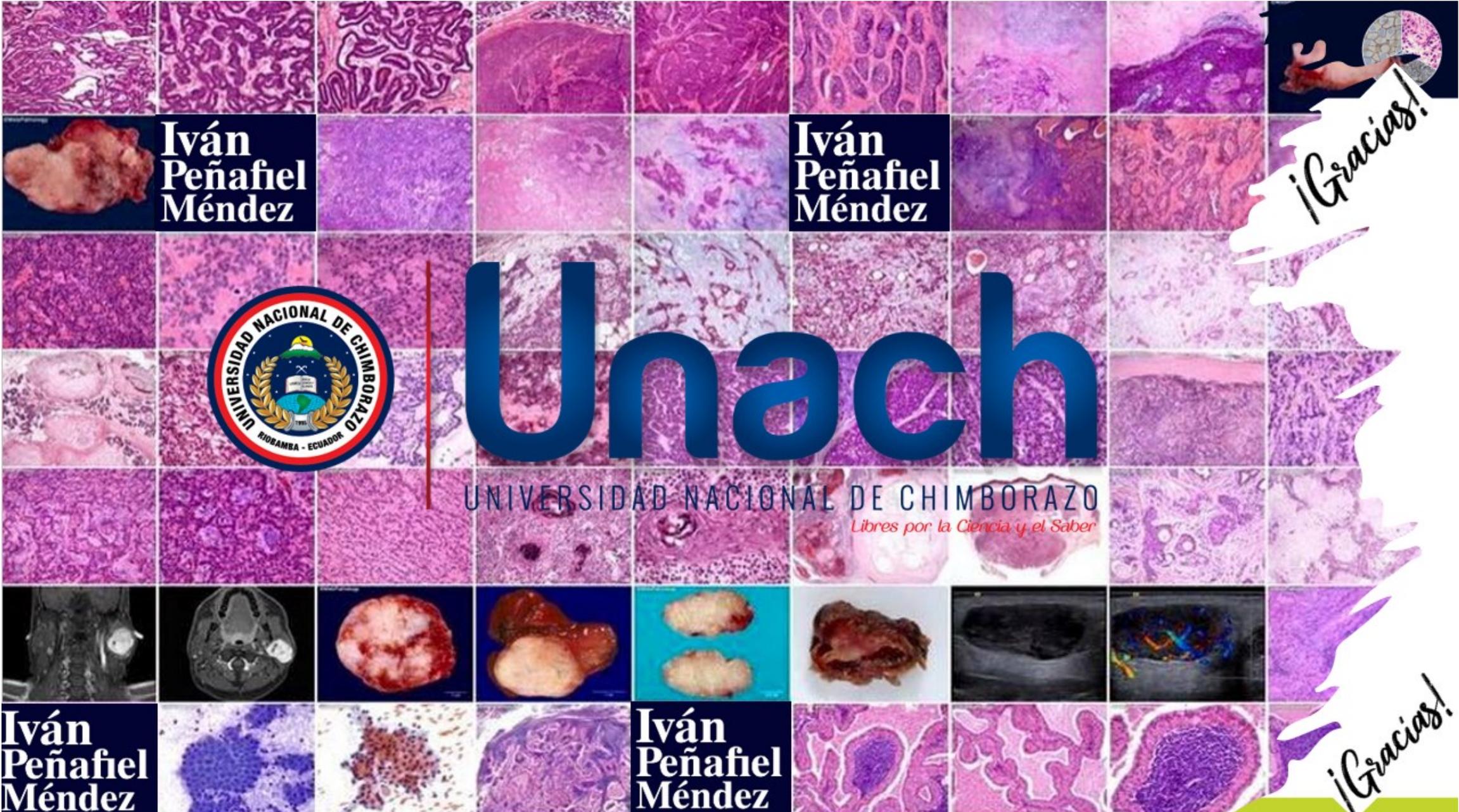
<https://www.fcarreras.org/es/blog/tormentadecitoquinas>

<https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/citocinas.html>

<https://www.misistemainmune.es/inmunologia/componentes/las-citoquinas-y-su-funcion-en-la-respuesta-inmunologica>

[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342020000200312](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342020000200312)

<https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2020/un204b.pdf>



**Iván  
Peñafiel  
Méndez**

**Iván  
Peñafiel  
Méndez**



# Unach

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
*Libres por la Ciencia y el Saber*

**Iván  
Peñafiel  
Méndez**

**Iván  
Peñafiel  
Méndez**

*¡Gracias!*

*¡Gracias!*