

CITOQUINAS: DE FIELES ALIADAS A TEMIBLES ENEMIGAS

LIBRADO CARRASCO OTERO*

Discurso de ingreso en la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental como Académico Correspondiente

*“Si conoces al enemigo y a ti mismo,
no necesitas temer el resultado
de cientos de batallas”*

El arte de la guerra. Sun Tzu, 400 AC

En primer lugar quisiera expresar mi agradecimiento más sincero y profundo a los miembros de esta Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental por el honor que me dispensan. Hoy se hace realidad el sueño de pertenecer a esta docta y querida Institución, cuyo principal objetivo es el de difundir y compartir el conocimiento, pero además, me llena de orgullo el hecho de que mi ingreso se realice en mi querida y añorada Granada, la ciudad que me vio crecer como niño y de la que marché siguiendo mi vocación como Veterinario. Una vocación alentada desde pequeño por mi padre que ejerció nuestra noble profesión en esta ciudad de la Alhambra y del Generalife, que lo acogió, le vio crecer personal y profesionalmente y le brindó la oportunidad de desarrollar no solo nuestra profesión, sino también involucrarse en la investigación y en la actividad colegial, ya que como él decía «somos de donde dicta nuestro corazón».

Mi labor de investigación se ha centrado, principalmente, en el estudio de la patogenia de las enfermedades víricas. Unos estudios que inicié bajo la dirección de mi maestro, Miguel Ángel Sierra Plana, y que me encaminaron a estudiar al macrófago como una célula fundamental en el establecimiento de la respuesta inflamatoria

* Catedrático de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas. Decano de la Facultad de Veterinaria “Campus de Excelencia Internacional CeIA3”, Universidad de Córdoba.

e inmune de las enfermedades, y de cómo algunos virus provocaban la aparición de lesiones vasculares o la muerte de las células vecinas a las infectadas mediante la activación de los macrófagos. Una cuestión que me planteaba la siguiente pregunta ¿por qué una célula defensiva es la responsable de las lesiones más características de algunas enfermedades?, la respuesta a este enigma estaba en que la activación de esa célula desencadenaba la producción de una serie de mediadores, que regulan al organismo dentro de un delicado equilibrio que permite luchar y vencer la infección por diferentes patógenos pero que al mismo tiempo su sobreexpresión puede, incluso, conducir a la muerte del individuo. Estos mediadores son conocidos hoy bajo la denominación genérica de citoquinas

INTRODUCCIÓN

Las citoquinas o citocinas (del griego “*kyto*” célula e “*ina*” sustancia) son moléculas de bajo peso molecular (de 10 a 40 kD) y constituidas por unos 120 a 180 aminoácidos, que poseen la capacidad de modular la función de células y tejidos, y que están producidas, principalmente, por los leucocitos, aunque algunas de ellas también pueden ser secretadas por otros tipos celulares.

En condiciones fisiológicas, las citoquinas no se producen en cantidades significativas, siendo necesaria la activación de las células para que se produzcan en cantidades suficientes para ejercer sus efectos biológicos. La mayoría de ellas son secretadas al espacio extracelular en forma glicosilada, lo que incrementa su estabilidad y solubilidad. No obstante, algunas citoquinas se pueden acumular en el interior de la célula o adherirse a la membrana celular.

Las citoquinas poseen una vida media muy corta y actúan a muy bajas concentraciones, del orden de picogramos, mediante la unión a receptores de alta afinidad que están presentes en la superficie de las células. En función del tipo de células sobre las que actúan, se habla de efecto autocrino, cuando actúan sobre las propias células productoras, efecto paracrino, cuando actúan sobre diferentes tipos celulares, o incluso pueden tener un efecto endocrino, cuando ejercen su efecto en otros órganos y tejidos, transportadas por circulación sanguínea.

NOMENCLATURA

Los términos con los que se conocen estas moléculas han sido modificados desde su descubrimiento por Lindenman en 1957, al detectar la producción del conocido

actualmente como Interferón gamma en ensayos con cepas de la influenza. Inicialmente, como las citoquinas se identificaron como la respuesta de los linfocitos frente a determinados antígenos se las denominaron linfoquinas. Cuando posteriormente se comprobó que también eran secretadas por otros tipos celulares se optó por denominarlas citoquinas. Dentro del nombre genérico de citoquinas se empleó la nomenclatura de interleuquina (IL) para aquellas moléculas que servían como señales de comunicación entre distintos tipos de leucocitos, numerándose a medida que se descubrían, así nos encontramos desde la IL-1 hasta la IL-43. Sin embargo, y como hemos señalado anteriormente algunas de las citoquinas se identificaron mediante ensayos «in vitro», por lo que adoptaron el nombre de la función biológica que desarrollaban, como es el caso del Interferón (IFN), Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Factores Estimuladores de la Formación de Colonias (CSF) o Factor Transformador del Crecimiento (TGF)

Funciones de las citoquinas

Las citoquinas, además de tener un papel fundamental en la respuesta inflamatoria e inmune, van a estar implicadas en numerosos procesos biológicos como en la hematopoyesis, la embriogénesis y la angiogénesis, así como en diferentes procesos celulares como la mitosis, la diferenciación, la migración o incluso la muerte celular.

Las dos principales características funcionales de las citoquinas son el *pleiotropismo*, ya que una misma citoquina es capaz de ejercer efectos biológicos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares, y la *redundancia*, ya que varias citoquinas pueden contribuir al desarrollo del mismo efecto en una célula. Además, las citoquinas pueden actuar en lo que se conoce como cascadas de amplificación, estimulando la producción de otras citoquinas de forma consecutiva que amplían sus efectos biológicos, o bien desencadenando un efecto antagonista, regulando de esta forma la respuesta originada o su intensidad. Nos encontramos, por tanto, con un complejo sistema, donde el efecto de una molécula está estrechamente regulado, positiva o negativamente, por otras moléculas del mismo sistema y que, además, cuando falta una citoquina sus funciones pueden ser reemplazadas total o parcialmente por otras.

La expresión y actividad de las citoquinas se puede medir mediante la utilización de: bioensayos, sobre líneas celulares, inmunoensayos, como el ensayo inmunoenzimático (ELISA), que permite cuantificar su concentración en diferentes fluidos biológicos, y el ELISPOT, que deriva de la técnica anterior, y que permite determinar el número de células productoras, así como mediante citometría de flujo, con la que

es posible no sólo cuantificar, sino también caracterizar las células productoras, las técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), que nos permite medir los niveles de RNA mensajero que codifican la producción de una determinada citoquina y las técnicas inmunohistoquímicas, como el Avidin Biotin Peroxidasa (ABC) que nos permiten detectarlas en los tejidos y órganos.

Clasificación

Las citoquinas pueden clasificarse según su estructura, sus receptores o su funcionalidad, pero no hay una clasificación rígida de las mismas ya que debido a sus características funcionales, no todas las citoquinas que tienen la misma estructura tienen la misma función, y el pueden utilizar diferentes receptores. Actualmente, la clasificación más utilizada es la funcional, aunque debemos de tener presente que, debido a que una misma citoquina es capaz de ejercer efectos biológicos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares, se encuadran, según su actividad sea más relevante, en una de la tres principales funciones en las que estas moléculas participan: la respuesta inflamatoria, la respuesta inmune y la hematopoyesis.

Citoquinas que intervienen en la Respuesta Inflamatoria

En la respuesta inflamatoria las citoquinas pueden actuar de dos formas totalmente opuestas, ya que mientras que algunas van a favorecer el desarrollo de la misma, las citoquinas pro-inflamatorias, otras van a tener un marcado efecto supresor de la inflamación, las denominadas citoquinas inmunosupresoras (Tabla 1).

Tabla 1: Principales citoquinas que participan en la respuesta inflamatoria

Citoquinas de actividad pro-inflamatoria	IL-1
	IL-6
	TNF- α
	TNF- β
	IFN- γ
Citoquinas de actividad inmunosupresora	IL-4
	IL-10
	IL-13
	TGF

1. Citoquinas pro-inflamatorias

Las citoquinas de actividad pro-inflamatoria (Tabla 1) son moléculas producidas, principalmente, por monocitos y macrófagos, activados tras el contacto con un agente patógeno, aunque también pueden ser sintetizadas por otras poblaciones celulares como las células endoteliales o las células dendríticas entre otras.

- La interleuquina 1 (IL-1), de la que existen dos formas, alfa y beta, que, aunque solamente tienen un 25 % de homología, comparten el mismo receptor y ejercen efectos biológicos similares. Es el principal pirógeno endógeno, induciendo la fiebre, gracias a la producción de prostaglandinas, y actúa sobre el SNC, provocando el sueño y la anorexia que se asocian a los procesos infecciosos. Además, esta citoquina induce la liberación de histamina, responsable de la vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular en el lugar de la inflamación, y es un factor quimiotáctico de los leucocitos.
- El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) del que también se han descrito dos moléculas, alfa y beta, que tienen una elevada homología y que están estrechamente relacionadas. El TNF-alfa es producido por los monocitos, macrófagos, linfocitos T y B, células *natural killer*, fibroblastos y mastocitos. Está implicado, junto con la IL-1, en el desarrollo de la fiebre, caquexia y sueño que se instauran en los procesos infecciosos, siendo un potente activador de los monocitos y de los polimorfonucleares neutrófilos. Además, induce la expresión de moléculas de adhesión y estimula la producción de otras citoquinas, como la IL-8, por las células del endotelio vascular, lo que contribuye a la extravasación de linfocitos, neutrófilos y monocitos, y la producción de proteínas de fase aguda mediante la estimulación de la IL-6. Por otra parte, el TNF-beta, es producido, exclusivamente, por los linfocitos T activados, aunque se une a los mismos receptores que el TNF-alfa e induce funciones similares. Además, el Factor de Necrosis Tumoral tiene la capacidad de inducir la necrosis de algunos tipos de células tumorales, así como iniciar los fenómenos de apoptosis, o muerte celular programada, en algunas células, al unirse a los receptores de superficie que inician la cascada de la vía extrínseca, que es la forma en la que un estímulo extracelular puede inducir a que una célula muera sin originar una respuesta inflamatoria.
- La interleuquina 6 (IL-6) es la responsable de la producción de proteínas de fase aguda por el hígado, proteínas que tienen una función protectora y reguladora del proceso inflamatorio a través de su actividad antipro-

teasa,. Además, esta citoquina induce en la médula osea la producción de células precursoras de neutrófilos, monocitos y megacariocitos y promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas. Pero esta citoquina también es capaz de ejercer una función inmunosupresora ya que va a inducir la síntesis de los antagonistas de los receptores de la IL-1 beta, por lo que esta citoquina no va a encontrar receptores a los que unirse y por lo tanto desarrollar su función pro-inflamatoria

- Para terminar con este grupo de citoquinas, citaremos al interferón (IFN), inicialmente descrito como una proteína producida por las células infectadas por algunos virus. Estas moléculas se clasifican en dos tipos: el Tipo I que incluye el IFN-alfa y el IFN-beta, con propiedades antivirales y antiproliferativas, y el tipo II, que incluye el IFN-gamma, que tiene un efecto inmunomodulador. Mientras que el IFN-alfa es secretado por fibroblastos y algunas células epiteliales, el IFN-gamma es producido fundamentalmente por monocitos y macrófagos, siendo considerado el principal activador de los macrófagos y un desencadenante de la respuesta inmune celular, al estimular la diferenciación de los linfocitos T a Th1. Sin embargo los interferones tipo I (alfa y beta) también se pueden considerar citoquinas inmunosupresoras debido a su efecto regulador de la producción de citoquinas y a su capacidad antiproliferativa. Efecto antiproliferativo que le confiere al mismo tiempo una actividad antitumoral

2. Citoquinas inmunosupresoras

El grupo de las citoquinas inmunosupresoras (Tabla 1) incluye a un grupo de moléculas que inhiben el crecimiento celular, suprimen o bloquean la secreción de otras citoquinas. Entre ellas se encuentran algunas citoquinas producidas por los linfocitos Th 2, como la IL-4, IL-10 e IL-13, que activan a los linfocitos B al mismo tiempo que inhiben la respuesta inflamatoria. Y el Factor Transformador del Crecimiento (TGF-beta) que inhibe el crecimiento y la función de muchos tipos celulares, así como la síntesis de determinadas citoquinas y la actividad citotóxica natural y específica.

- La interleuquina 4 (IL-4) es una citoquina que, como se ha mencionado anteriormente, presenta la característica de ejercer efectos biológicos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares. Así, tiene un efecto antiinflamatorio al inhibir la producción de diferentes mediadores

inflamatorios de los macrófagos y bloquea la acción de la citoquina IL-1, una de las principales citoquinas pro-inflamatoria. Pero al mismo tiempo promueve el establecimiento de una respuesta inmune de tipo humoral a promover la diferenciación de linfocitos T hacia células de tipo Th2, estimulando de esta forma el crecimiento y diferenciación de los linfocitos B.

- La interleuquina 10 (IL-10) es considerada como la citoquina inmunosupresora por excelencia ya que inhibe la síntesis de muchas otras citoquinas como el TNF-alfa, la IL-2 o la IL-12. Además, regula las funciones mediadas por los linfocitos B, induciendo la síntesis de IgG, y por linfocitos T, influyendo en el desarrollo de los timocitos y de las células T. Esta citoquina también tiene un papel fundamental en la angiogénesis.
- La interleuquina 13 (IL-13) comparte muchas de sus funciones con la IL-4. Es una citoquina inmunosupresora ya que inhibe, junto con la IL-4 y la IL-10, la producción de diferentes citoquinas inflamatorias por los monocitos/macrófagos. Adicionalmente, esta citoquina puede inducir la proliferación de monocitos y de linfocitos B, y promueve la producción de IgE
- El Factor Transformador del Crecimiento (TGF) del que existen dos tipos, alfa y beta, que no poseen ninguna similitud estructural ni funcional. El TGF-beta, es producido por los linfocitos T, plaquetas y otros muchos tipos celulares, y tiene efectos inmunomoduladores. Además, induce 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. El TGF-beta también tiene efectos inmunosupresores ya que inhibe tanto el crecimiento de diferentes tipos celulares como la síntesis del IFN-gamma, TNF-alfa, TNF-beta, IL-1, IL-2 e IL-3, inhibiendo también la citotoxicidad tanto natural como específica.

Citoquinas que intervienen en la Respuesta Inmune

En la respuesta inmune las citoquinas pueden actuar en el desarrollo de la respuesta inmune inmediata y no específica, conocida como respuesta innata y que está presente en todas las plantas y animales, y en el desarrollo de la respuesta inmune específica, capaz de reconocer al antígeno y por lo tanto de crear una memoria inmunológica que perdura aún cuando el agente patógeno es eliminado, conocida como respuesta inmune adaptativa, y que tan solo está presente en los vertebrados

1. Citoquinas involucradas en la respuesta inmune innata

En el grupo de las citoquinas que están involucradas en la respuesta inmune innata (Tabla 2) están incluidas las citoquinas producidas, principalmente, por los monocitos y los macrófagos activados de forma inmediata tras el contacto con un agente patógeno, y que por lo tanto están involucradas en el desarrollo de la respuesta inflamatoria. Esta es la razón por la que entre las principales citoquinas que se producen en esta respuesta inmune innata nos encontramos tanto con la IL-1, el TNF-alfa, la IL-6 y el IFN-gamma, que como hemos visto anteriormente también participan en la respuesta inflamatoria, como con la IL-10 que tiene una clara acción inmunosupresora. Además, en la respuesta inmune innata van a participar otras citoquinas como:

- La interleuquina 12 (IL-12) que inicialmente se describió como el factor estimulador de las células natural killer. Esta citoquina que es producida por monocitos/macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, incrementa la actividad citotóxica de las células natural killer, induce las células LAK (linfocitos asesinos activados por linfoquinas), estimula la producción de IFN-gamma y activa a los linfocitos T citotóxicos.
- La interleuquina 18 (IL-18) posee la misma capacidad de inducción de la producción de IFN-gamma en linfocitos T y células natural killer que la IL-12, aunque es producida por las células de Kupffer y de la glándula adrenal.

Tabla 2: Principales citoquinas que participan en la respuesta inmune

Respuesta inmune innata	IL-1
	IL-6
	IL-10
	IL-12
	IL-18
	TNF- α
	IFN- γ
Respuesta inmune adaptativa	IL-2
	IL-4
	IL-12
	IL-15
	IL-16

2. Citoquinas producidas en la respuesta inmune adaptativa

La activación de los linfocitos T y B en reposo para ejercer sus funciones en la respuesta inmune celular y humoral requiere de la participación de determinadas citoquinas (Tabla 2). Así, la presencia de IL-12 promueve la diferenciación hacia linfocitos Th1, que en colaboración con los macrófagos, están implicados en la respuesta inmune celular. Mientras que la IL-4 condiciona el desarrollo de linfocitos Th2 que promueven la respuesta inmune humoral. Además, los linfocitos T CD8+ se diferencian hacia linfocitos T citotóxicos como respuesta a la estimulación antigénica y a la presencia de citoquinas secretadas por otras células, y ejercen su función efectora mediante la secreción de IL-2, IL-16, IFN-gamma y TNF.

- La interleuquina 2 (IL-2) es secretada por linfocitos T CD4+ y CD8+ activados y se describió como factor de crecimiento de células T, ya que es el principal agente que controla su proliferación. Es un factor estimulador del crecimiento de linfocitos T, B y natural killer, y promueve la actividad citotóxica mediada por linfocitos T, natural killer, y células LAK (células asesinas activadas por citoquinas). Tras unirse a su receptor en los linfocitos T, activa la secreción de IFN-alfa, IL-3 e IL-4. Ejerce otros muchos efectos sobre el sistema inmune, teniendo un papel esencial en el desarrollo de las respuestas inflamatorias crónicas, tanto humorales como celulares
- La interleuquina 15 (IL-15) comparte la mayoría de sus actividades biológicas con la IL-2, aunque no es producida por los linfocitos Th1, ya que es secretada por una amplia variedad de células, entre las que se encuentran los monocitos, células epiteliales, miocitos y hepatocitos.
- La interleuquina 16 (IL-16) es producida por los linfocitos T CD8+ en respuesta a la estimulación con serotonina o histamina. Originariamente se identificó como factor quimiotáctico de linfocitos, recibiendo el nombre de linfotactina.

Citoquinas que estimulan la hematopoyesis

Un amplio grupo de citoquinas está conformado por aquellas producidas por las células del estroma de la médula ósea o por linfocitos maduros activados y que van a inducir el crecimiento y/o diferenciación de las células sanguíneas, por lo que algunas reciben el nombre genérico de factores estimuladores de la formación de colonias (CSF)

- La interleuquina 3 (IL-3) induce la proliferación y diferenciación de progenitores hematopoyéticos tempranos de todas las series sanguíneas, especialmente en situaciones de stress que requieren una respuesta rápida.
- La interleuquina 5 (IL-5) es esencial en la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los eosinófilos, así como en el mantenimiento de la actividad de los mismos, siendo la responsable de la eosinofilia que se produce en las infecciones parasitarias. Sobre los linfocitos B actúa incrementando su proliferación y estimulando la producción de IgA.
- La interleuquina 9 (IL-9) tiene un amplio espectro de actividades, entre las que se encuentra la proliferación de los precursores de la serie eritroide, participando también en la respuesta inmune al estimular la proliferación de linfocitos T y la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B.
- La interleuquina 11 (IL-11) estimula la formación de megacariocitos y comparte con la IL-6, la producción de proteínas de fase aguda por el hígado. Además, participa en la respuesta inmune humoral al estimular la secreción de inmunoglobulinas por células B en respuestas T-independientes.
- El factor estimulador de la formación de colonias de granulocitos (G-CSF) es producido por fibroblastos, células endoteliales y monocitos en respuesta a estímulos específicos y provoca la proliferación de los precursores de los granulocitos. La proliferación de los polimorfonucleares neutrófilos que se observa asociada a la infección por diferentes bacterias es debido a que algunos lipopolisacáridos de las paredes bacterianas son un inductor de esta citoquina. Además, esta citoquina actúa como estimulador de la fagocitosis y de la citotoxicidad mediada por anticuerpos.
- El factor estimulador de la formación de colonias de macrófagos (M-CSF) está implicado tanto en el desarrollo de las células progenitoras de los macrófagos como en el desarrollo de la placenta, siendo producido también por las células del epitelio uterino en respuesta a los estrógenos.

Los efectos adversos de las citoquinas.

Como hemos visto anteriormente las citoquinas van a tener un importante papel en la regulación de diferentes funciones del organismo. Sin embargo, algunas de ellas debido a su capacidad de ejercer efectos biológicos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares van a tener un efecto adverso sobre el organismo (Tabla 3). Como ejemplos tenemos:

- La IL-6, que aunque juega un papel muy importante en la respuesta inflamatoria y en el establecimiento de la respuesta inmune innata, también puede inducir resorción ósea, atrofia muscular, anemia y desencadenar una coagulopatía de consumo.
- La IL-4, que juega un papel clave en los fenómenos de inmunosupresión, pero que al mismo tiempo se ha relacionado con el desarrollo de los procesos alérgicos, ya que induce la producción de IgE por los linfocitos B.

Tabla 3: Efectos adversos de las principales citoquinas

IL-1	Fiebre, acidosis metabólica, leucopenia, trombocitopenia, hemorragias, edema pulmonar
IL-4	Desarrollo de procesos alérgicos
IL-6	Resorción ósea, atrofia muscular, anemia, coagulopatía de consumo
TNF- α	Fiebre, acidosis metabólica, leucopenia, trombocitopenia, hemorragias, edema pulmonar
IFN- γ	Efecto sinérgico con endotoxinas bacterianas

Pero además, los efectos adversos de las citoquinas pueden ser el resultado de la respuesta del organismo frente a un patógeno. Así, las citoquinas juegan un papel muy importante en la patogenia del shock que se instaura tras la liberación de exotoxinas o endotoxinas bacterianas en el transcurso de infecciones locales o sistémicas, ya que estas toxinas bacterianas inducen la producción y liberación, entre otros mediadores inflamatorios, del TNF-alfa y de la IL-1beta, que de forma sinérgica estimulan la respuesta inflamatoria aguda. Posteriormente, otras citoquinas, como la IL-4, IL-8 o la IL-10, van a controlar la intensidad de esta respuesta inflamatoria. El desenlace de este equilibrio entre estos dos grupos de citoquinas es lo que determina las manifestaciones clínicas y el desenlace del proceso séptico. Así, si en el proceso séptico predominan los niveles de citoquinas pro-inflamatorias (TNF-alfa, IL-1 beta) se producirá el shock séptico y la muerte del individuo. Ya que el estado de shock, que se instaura en el proceso séptico, es una consecuencia de la alta concentración sérica de las citoquinas pro-inflamatorias, ya que tanto el TNF-alfa como la IL-1 beta, inducen la aparición de la fiebre, de la acidosis metabólica, de la leucopenia y trombocitopenia, así como de las hemorragias y del edema pulmonar. Alteraciones que se han inducido en modelos animales tras la administración de TNF-alfa recombinante. Pero no solo estas citoquinas tiene efectos adversos en los procesos sépticos, ya que otras citoquinas como el IFN-gamma va a incrementar los efectos adversos de las citoquinas pro-inflamatorias, al activar a los macrófagos y al estimular la producción de

anticuerpos contra los polisacáridos de la pared bacteriana, ejerciendo de esta forma un efecto sinérgico con las endotoxinas bacterianas. Por este motivo, se ha ensayado como estrategia terapéutica el bloqueo del IFN-gamma cuando el shock séptico ya está instaurado.

Este efecto adverso producido por el desequilibrio de las citoquinas pro- y anti-inflamatorias, en el que predominan una respuesta exagerada del sistema inmune, es lo que recientemente se ha dado en llamar como “tormenta de citoquinas”, un fenómeno que ha cobrado un gran protagonismo en los recientes brotes influenza causados por los virus H1N1 y H5N1, ya que ha sido esta respuesta inflamatoria exagerada la responsable de los cuadros clínicos y de la mortalidad observada en el transcurso de las infecciones.

Otros virus, como el del síndrome respiratorio y reproductivo porcino, van a utilizar la sobreexpresión de citoquinas inmunosupresoras, como la IL-10, como estrategia para evadir la respuesta inmune o, como en el caso del virus de la Peste Porcina Africana, van a inducir los fenómenos de apoptosis en los linfocitos, células en las que no se replica, mediante la expresión de TNF alfa, originado de esta forma un estado de inmunosupresión e impidiendo el desarrollo de una correcta respuesta inmune.

Pero no solo se va a producir un efecto adverso como consecuencia del desequilibrio de los niveles de determinadas citoquinas ya que, además, existen algunas citoquinas que se expresan de forma constitutiva en diferentes órganos como el pulmón, hígado, riñón, bazo o la piel, como la denominada factor inhibitorio de la migración del macrófago, y que tiene como función la de contrarrestar las acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides, pero que al mismo tiempo es liberada rápidamente tras la interacción con los lipopolisacáridos (LPS) de las membranas bacterianas, potenciando su efecto como estimulador de la liberación de citoquinas pro-inflamatorias.

Recientemente, se han descritos los denominados «superantígenos», que son proteínas microbianas, como las presentes en algunas exotoxinas estafilocócicas, que son capaces de estimular, sin especificidad antigénica, a numerosos linfocitos T CD4+, originando una enfermedad clínica caracterizada por la liberación de gran cantidad de citoquinas, especialmente TNF e IL-2, por los linfocitos T, provocando la instauración de un shock tóxico.

Por último, me gustaría destacar el papel que juegan las citoquinas en las reacciones de hipersensibilidad, ya que ellas van a actuar modulando la respuesta inflamatoria que se desencadena. Una respuesta inflamatoria que va a ser la responsable de la aparición de las lesiones en los tejidos.

Las citoquinas como herramienta terapéutica

La medicina actual se encuentra frente a un incremento de la resistencia de los patógenos frente a los antibióticos, una pérdida de sensibilidad que es debida al uso indiscriminado que se ha hecho en muchos casos de los antibióticos. Adicionalmente, en medicina veterinaria nos encontramos con el handicap que supone los periodos de supresión tras la administración de los antibióticos o la prohibición de determinados antibióticos, antiparasitarios y promotores del crecimiento en los animales de producción. Por este motivo, la investigación biomédica ha comenzado a explorar diferentes alternativas, como la utilización de aceites esenciales, con las que estimular y reforzar la respuesta inmune innata y adaptativa. La influencia y los efectos que tiene algunas citoquinas sobre el sistema inmune ha sido el motivo de que hoy en día se estén diseñando terapias que incluyen su utilización, son las llamadas “terapias basadas en la respuesta inmunológica”. Sin embargo, estas terapias se están encontrando con diferentes problemas, algunos de ellos derivados del delicado equilibrio en el que se encuentran las citoquinas en el organismo, pues como hemos mencionado anteriormente, estas se encuentran en muy pequeñas concentraciones y su combinación produce diferentes respuestas inmunológicas, así mientras que las dosis bajas de IL-2 estimulan a las células natural killer, las dosis altas e intermitentes de esta misma citoquina estimula la producción de las células CD4+. Por lo que los investigadores se enfrentan al reto de descubrir sus funciones biológicas y de cómo administrarlas para alcanzar la respuesta deseada (Tabla 4). Entre las citoquinas utilizadas y comercializadas como agentes terapéuticos hoy en día tenemos:

- El eritropoietin-alfa, que es parte de los tratamientos de las anemias de tipo leve o moderada
- El factor estimulante de las colonias de granulocitos, que es utilizado para prevenir los efectos adversos de los tratamientos frente al VIH o los citomegalovirus, ya que estos virus suelen causar una neutropenia y, por tanto favorecer las infecciones bacterianas secundarias.
- El interferón alfa, es un antiviral de amplio espectro y se ha probado con éxito en el tratamiento de la hepatitis vírica y del Sarcoma de Kaposi, que está provocado por el virus del herpes 8 y cuya aparición está relacionada con el SIDA. Aunque en los ensayos “in vitro” el interferón alfa actúa contra el VIH, los resultados “in vivo” han sido contradictorios. Actualmente se está estudiando su aplicación en la prevención de la diabetes y en el tratamiento de determinados tumores como los melanomas.
- La interleuquina 12, su utilización se basa en su efecto estimulador de las células CD4+, demostrándose además que si estas células son trata-

das con esta citoquina responden mejor frente a la infección por el VIH. Además, su efecto estimulador de los linfocitos T ha hecho que se use como potenciador de determinadas vacunas.

Tabla 4: Tratamientos en los que se están utilizando citoquinas

IL-12	Potenciación de vacunas
IL-15	Control de la infección por el VIH
IFN- α	Tratamientos antivirales
G-CSF	Tratamiento frente a la neutropenia
Eritropoetin- α	Tratamiento de anemias leves y moderadas

Actualmente, se está investigando que efectos podría tener en el tratamiento frente a la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana la utilización de diferentes citoquinas como:

- La interleuquina 7. El interés en esta citoquina radica en el hecho de que cuando el número de células CD4+ cae por debajo de los límites normales, como en los casos de la infección por el VIH o por el trasplante de médula, se produce un aumento de los niveles de esta citoquina que estimula el timo y la producción de nuevas células CD4+. Sin embargo, esta citoquina también tiene un efecto adverso, ya que se ha demostrado que es capaz de activar al VIH, una activación que haría necesaria su administración junto con otros fármacos contra este virus.
- La interleuquina 15 ya que es un promotor de las células CD8+, que juegan un importante papel en la eliminación de las células infectadas e inhibe la apoptosis de las células activadas inmunológicamente. En este sentido la utilización de esta citoquina se ha asociado con un mejor control de la infección por el VIH.
- El interferón-gamma se ha ensayado en el tratamiento de las infecciones simultaneas de tuberculosis y VIH. Sin embargo los resultados obtenidos indican que esta citoquina tendría un efecto dependiente de la dosis, ya que mientras que en dosis baja si parece que ayuda a controlar la infección por VIH, las dosis altas parecen estimular la replicación del virus.
- La interleuquina 10 ya que, aunque tiene como principal efecto al disminución de la respuesta inmune, se ha observado “in vitro” que es capaz de provocar una disminución de la replicación del VIH, por lo que se está ensayando una terapia con esta citoquina con el objetivo de disminuir los niveles de VIH en las personas infectadas por este virus.

Otro campo de investigación terapéutica de las citoquinas es el de los trasplantes de órganos ya que el rechazo es modulado por la expresión de las citoquinas proinflamatorias e inmunomoduladoras, por lo que el bloqueo de de estas citoquinas o de sus receptores podría ser una herramienta extremadamente útil, ya que al no producirse la reacción inflamatoria e inmune, no se produciría el rechazo del tejido.

CONCLUSIÓN

Está claro que si somos capaces de descifrar el lenguaje de las citoquinas, podremos comprender como funciona el complejo sistema inmunológico, y por tanto seríamos capaces de controlar sus respuestas, protegiendo y mejorando de esta forma la salud del hombre y de los animales. El conocimiento de la composición y de los mecanismos de activación de los receptores de las citoquinas son de una gran importancia, ya que nos permitiría comprender dos de sus principales características funcionales, la redundancia y el pleiotropismo, y nos permitiría controlar el desencadenamiento de sus cascadas de amplificación y de antagonismo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Banyer JL, Hamilton NH, Ramshaw IA, Ramsay AJ (2000). Cytokines in innate and adaptive immunity. *Rev Immunogenet* 2(3):359-373.
2. Barranco I, Gómez-Laguna J, Rodríguez-Gómez IM, Salguero FJ, Pallarés FJ, Carrasco L (2011). Differential Expression of Proinflammatory Cytokines in the Lymphoid Organs of Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome in Virus-Infected Pigs. *Transboundary and Emerging Diseases*, doi:10.1111/j.1865-1682.2011.01252.x
3. Biron CA, Sen GC (2001). Interferons and other cytokines. In: Fields of Virology, 4th Edit., D Knipe, P Howley, D Griffin, R Lamb, M Martin, Eds., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, pp. 321-349.
4. Borden EC, Sen GC, Uze G, Silverman RH, Ransohoff RM, Foster GR, Stark GR (2007). Interferons at age 50: past, current and future impact on biomedicine. *Nat Rev Drug Discov.* 6, 975-990.
5. Carrasco L, Núñez A, Salguero FJ, Díaz San Segundo F, Sánchez-Cordón PJ, Gómez-Villamandos JC, Sierra MA (2002). African swine fever: expression of interleukin-1 alpha and tumour necrosis factor-alpha by pulmonary intravascular macrophages. *Journal of Comparative Pathology*, 126:194-201.
6. Carrasco L, Núñez A, Sánchez-Cordón PJ, Pedrera M, Fernández de Marco MM, Salguero FJ, Gómez-Villamandos JC (2004). Immunohistochemical detection of the expression of proinflammatory cytokines by ovine pulmonary macrophages. *Journal of Comparative Pathology*, 131:285-293.
7. Cavaillon JM (1994). Cytokines and macrophages. *Biomed Pharmacother* 48(10):445-453.
8. Gómez-Laguna J, Salguero FJ, Barranco I, Pallarés FJ, Rodríguez-Gómez IM, Bernabé A, Carrasco L (2010). Cytokine expression by macrophages in the lung of pigs infected with the Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome virus. *Journal of Comparative Pathology*, 142:51-60.

9. Gómez-Laguna J, Salguero FJ, Fernández de Marco M, Pallarés FJ, Bernabé A, Carrasco L (2009). Changes in lymphocyte subsets and cytokines during European Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome: increased expression of IL-12 and IL-10 and proliferation of CD4C8^{high}. *Viral Immunology*, 22:261-271.
10. Gómez-Laguna J, Salguero FJ, Pallarés FJ, Fernández de Marco M, Barranco I, Rodríguez-Gómez I, Bernabé A, Carrasco L (2010). El papel de las citoquinas como mediadores de la respuesta inmune en el Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino. *Tierras*, 164:93-98.
11. Gómez-Laguna J, Rodríguez-Gómez IM, Barranco I, Pallarés FJ, Salguero FJ, Carrasco L (2012). Enhanced expression of TGF β protein in lymphoid organs and lung, but not in serum, of pigs infected with a European field isolate of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Veterinary Microbiology*, doi:10.1016/j.vetmic.2012.02.003
12. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review of Immunology* 19:683-765.
13. Núñez A, Gómez-Villamandos JC, Sánchez-Cordón PJ, Fernández de Marco M, Pedrera M, Salguero FJ, Carrasco L (2005). Expression of proinflammatory cytokines by hepatic macrophages in acute Classical swine fever. *Journal of Comparative Pathology*, 133:23-32.
14. Paliard X, Malefijt RW, De Vries JE, Spits H (1988). Interleukin-4 mediates CD8 induction on human CD4⁺ T-cell clones. *Nature* 335:642-644.
15. Pastoret P, Griebel P, Bazin H, Govaerts A (1998). Handbook of Vertebrate Immunology. Academic Press, San Diego.
16. Pestka S, Krause CD, Walter MR (2004). Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunological reviews* 202:8-32.
17. Sánchez-Cordón PJ, Núñez A, Salguero FJ, Carrasco L, Gómez-Villamandos JC (2004). Proinflammatory cytokines in viral diseases. *Current Trends in Immunology*, 6:127-137.
18. Tizard, IR (2008). Cell Signaling: Cytokines and Their Receptors. In: *Veterinary immunology: an introduction*, 8th Edit., Tizard I.R. (eds.), Elsevier Science, Philadelphia, pp. 70-80.
19. Virek J, Sen G (1996). Interferons and other cytokines. In: *Fields' Virology*, Fields B, Knipe D, Howley P (eds.), 3rd ed. Vol. 13, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. pp. 375-400.
20. Wolf SF, Sieburth D, Sypek J (1994). Interleukin 12: a key modulator of immune function. *Stem Cells* 12:154-168.