

Karp, J.E. y Broder, S. (1994) New directions in Molecular Medicine. *Cancer Res.* **54**, 653-665.

**LAS CITOKINAS, ELEMENTOS  
CENTRALES PARA LA  
COMPRESION Y MANIPULACION  
TERAPEUTICA DEL SISTEMA  
INMUNE (Parte 1).**

*Bruno Lomonte, MQC, PhD*

Instituto Clodomiro Picado, Cátedra de  
Inmunología, Facultad de Microbiología,  
Universidad de Costa Rica.

Dentro del explosivo desarrollo en que se encuentra la inmunología básica, el campo de las citokinas y sus funciones dentro (y fuera) del sistema inmune, es uno de los que crece más vertiginosamente. En la primera parte de este resumen se persigue revisar algunos conceptos generales sobre el tema de las citokinas.

Podemos comenzar por definir a las citokinas, en forma amplia, como un conjunto de moléculas proteicas para la comunicación intercelular, que juegan un papel fundamental en la regulación de una gran variedad de procesos: las respuestas inflamatorias, mecanismos inmunes inespecíficos, respuesta inmune específica, desarrollo embrionario y diferenciación celular, remodelaje de tejidos (ej. cicatrización vs. reparación), hemopoyesis, y otros. Como familia de moléculas, las citokinas comparten la característica de ser glicoproteínas pequeñas, producidas por muchos tipos celulares, y que actúan -potentemente- de modo autocrino (sobre la misma célula que las produjo), paracrino (sobre células cercanas), o endocrino (a distancia), también sobre una gran variedad de células del organismo. Todo esto lo realizan las citokinas a través de receptores

específicos de membrana en las correspondientes células "blanco".

Podría considerarse que la historia de las citokinas se inicia en las décadas de 1960-70, en las que un gran número de estudios de tipo fenomenológico, describen una miríada de efectos biológicos causados por sobrenadantes de cultivos de linfocitos, macrófagos, u otras células del sistema inmune, en diversos modelos biológicos o bioensayos. Estas actividades de los sobrenadantes crudos o -a lo sumo- de sus fracciones semi-purificadas, eran inicialmente llamadas por sus descubridores con nombres que reflejaran el efecto que producían. Por ejemplo, la citokina actualmente denominada interleukina (o interleucina) 2 (IL-2), fue conocida durante años como "factor de crecimiento de las células T" (TCGF, "*T-cell growth factor*"). En efecto, una de las principales actividades de la IL-2 es la de promover el crecimiento de los linfocitos T activados, propiedad que se explota hoy día para poder cultivar y mantener clones de células T en el laboratorio durante largos plazos. Pero, como podrá imaginarse, la crudeza de las preparaciones de "factores", la falta de una definición molecular de los mismos, y el uso de definiciones basadas en efectos biológicos, llevaron al campo de las citokinas a un verdadero caos, al final de los 70's. Se llegó a elaborar listas de más de 150 distintos "factores solubles" o "linfokinas" en las reuniones internacionales de expertos en el tema. El inicio de la época moderna en este campo gira alrededor de los 80's, cuando los grandes avances en las técnicas moleculares de clonaje y expresión de genes, junto con la expansión de las técnicas para la producción de anticuerpos monoclonales, permiten ordenar y reducir el gran número de factores descritos, a unas relativamente pocas moléculas bien definidas bioquímicamente. Es claro que muchas de las actividades descritas

originalmente como factores distintos correspondían a efectos diversos de una *misma* molécula. Al descubrirse que la mayoría de estas pueden ser producidas por muchos tipos celulares, se tiende a sustituir los nombres de "linfokinas", "monokinas", etc., por el término más general de citokinas. Estas citokinas han venido numerándose bajo el nombre de interleukinas (IL-1, IL-2, IL-3, etc.), lo que -desafortunadamente- conlleva a otra imprecisión etimológica, pues dichas moléculas no actúan exclusivamente entre leucocitos. A modo de paréntesis, y -como suele ser común con muchos términos científicos que nacen en el idioma inglés-, el autor no conoce de un consenso actual sobre la traducción española de "*interleukin*" y "*citokine*", en cuanto a las posibilidades del uso de "interleucina", "interleukina", o "interleuquina", (o "citocina", "citokina", o "citoquina"), por ejemplo.

Resumiendo las características generales de las citokinas, tenemos a un grupo de proteínas o glicoproteínas pequeñas, que son producidas y liberadas por una gran variedad de células (inmunes y no inmunes), y que causan muy diversos efectos en las células "blanco", las que reciben estas señales gracias a receptores de superficie específicos. Estos receptores, en general, poseen afinidades muy altas por sus respectivas citokinas (ej. con constantes de disociación entre  $10^{-7}$  y  $10^{-13}$  M), lo que explica el por qué las citokinas son capaces de actuar en concentraciones extremadamente bajas. Una característica importante de las citokinas es su acción variada, dependiendo de la célula "blanco" que esté siendo alcanzada. Esta propiedad es conocida como pleiotropismo o multifuncionalidad. Por ejemplo, la IL-1, entre algunas de sus acciones más conocidas, es capaz de: aumentar la actividad citotóxica de las células NK; activar el metabolismo de los neutrófilos;

inducir la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria en las células endoteliales; inducir la expresión del receptor para IL-2 en células T; inducir la proliferación de células B; inducir la síntesis de prostaglandinas en tejido cerebral -llevando a fiebre, somnolencia y anorexia-; y estimular (junto con otras citokinas) la producción de proteínas de fase aguda en los hepatocitos...y otras.

Como parte de esta complejidad de acción, hay que agregar el hecho de que existen claros fenómenos de *sinergismo* y *antagonismo* entre algunas citokinas, cuando dos o más de ellas alcanzan concomitantemente una determinada célula "blanco". Por ejemplo, la IL-4 y el interferón gama ( $IFN\gamma$ ) poseen efectos opuestos sobre la producción de IgE por parte de los linfocitos B activados: mientras la IL-4 la estimula, el  $IFN\gamma$  la inhibe -fenómeno que posee un enorme interés clínico-terapéutico para los alergólogos. Sumado a esto, otro aspecto que sobresale en el accionar de las citokinas es el fenómeno de "cascada", esto es, cuando una citokina induce a la producción de otra (o a la expresión de un receptor para otra citokina). Si tomamos en cuenta que, al final de una cascada, una determinada citokina podría tener efectos -inhibitorios o estimuladores- sobre la producción de la primera, vemos fácilmente como surge el concepto de una verdadera *red* funcional. Es por esto que muchas veces se habla de la "red de las citokinas", pues sus acciones a menudo están íntimamente interconectadas. Un aspecto más de la complejidad funcional de las citokinas es el concepto de *redundancia*: con frecuencia, varias citokinas son capaces de inducir un mismo efecto biológico. Al momento, no se tiene explicaciones claras de las razones que justifican esta redundancia funcional -si bien parcial- de las citokinas, así como su permanencia durante la evolución,

fenómeno que en general es poco común en sistemas biológicos.

Se destaca de todo lo anterior que las citokinas forman parte de un complejo sistema de comunicación intercelular, no solo entre las células del sistema inmune -específico e inespecífico- sino también entre estas y las de otros órganos y sistemas del organismo. Como tal, la red de citokinas se muestra así como un blanco predilecto para la intervención médica. Sin embargo, la complejidad funcional de esta red, y su comprensión apenas incipiente, es la principal limitante para llegar a su manipulación con fines terapéuticos. Es claro que, en gran medida, los ensayos clínico-terapéuticos que se realizan actualmente con citokinas descansan sobre una base de conocimiento muy fragmentaria o parcial. Si se quiere, podrían considerarse en alguna medida como "palos de ciego", si se toma en cuenta la enorme cantidad de información que falta por conocer sobre sus aspectos más básicos. Algunos discuten sobre la disyuntiva -común a muchos problemas biomédicos- de si se debe dedicar más recursos a la investigación básica sobre las citokinas, o a la investigación mediante ensayos clínicos de su uso en distintas patologías. Probablemente la respuesta sea impulsar equilibradamente a ambas iniciativas.

En la actualidad, prácticamente todas las citokinas que se han descubierto y que se aceptan formalmente como nuevos "miembros de la lista" están bien caracterizadas a nivel molecular, con su estructura primaria conocida, disponibles en forma recombinante y altamente purificada. Es común también que para cada una de ellas existan uno o más anticuerpos monoclonales disponibles, ya sea neutralizantes de sus actividades biológicas o no. Con estas herramientas en mano, cabría pensar que sea fácil el avanzar en el conocimiento básico sobre las citokinas. Sin

embargo, la mayor dificultad para esto estriba en que la mayor parte del conocimiento disponible se ha generado *in vitro*, y no necesariamente es extrapolable a la complejidad del animal o del paciente. Según el profesor Abul K. Abbas y sus colaboradores de la Universidad de Harvard, los dos grandes retos que afronta el estudio de las citokinas en la actualidad son la elucidación de su funcionamiento básico y su regulación *in vivo*, y la aplicación de esos conocimientos en la modificación del curso de las enfermedades.

La producción y actividad de las citokinas se encuentra finamente regulada, a distintos niveles. De hecho, una producción descontrolada de ellas puede llevar a estados patológicos, como se ha demostrado en animales de experimentación. Incluso algunos agentes infecciosos utilizan ciertos elementos de los sistemas regulatorios para evadir las defensas inmunes. En la segunda parte de este resumen se revisará los aspectos generales de la regulación de citokinas, algunas de sus potenciales aplicaciones clínicas, así como las alternativas metodológicas para la detección o cuantificación de las mismas en el laboratorio, y para el estudio de sus acciones *in vivo* en modelos animales.

#### **Referencias**

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. y Pober, J.S. (1994) *Cellular and Molecular Immunology*, 457 pp. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
- Kuby, J. (1994) *Immunology*, 660 pp. Freeman, New York.
- Roitt, I.M., Brostoff, J. y Male, D. (1993) *Immunology*, 370 pp. Mosby Europe, Ltd., London.

### **III.FORO.**

## **SEMBLANZA DE CLODOMIRO PICADO**