

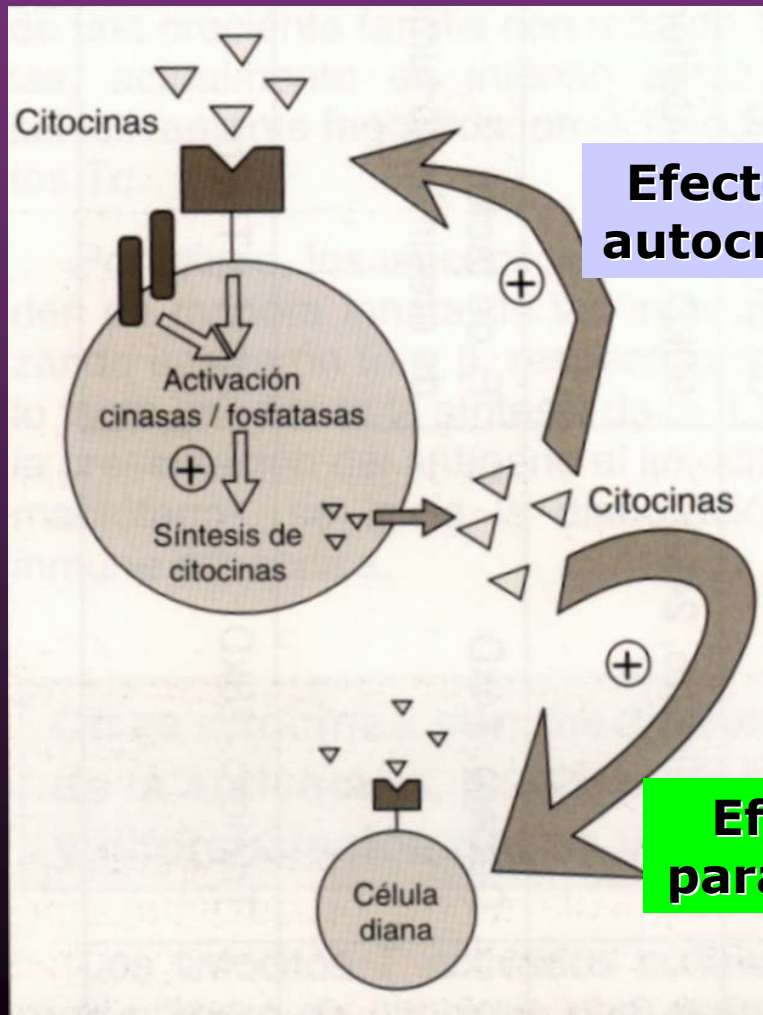
Mecanismos efectores de la respuesta inmune: CITOQUINAS

María Inés Becker C Ph.D.
Inmunología Básica

Facultad de Ingeniería
Universidad de Chile

Septiembre 2004

Las citoquinas son las hormonas del sistema inmune



Efectos autocrinos

Síntesis de citoquinas induce cambios en la propia célula como en otras células que poseen receptores para ella

Efectos paracrinos

¿ Que hacen las citoquinas ?

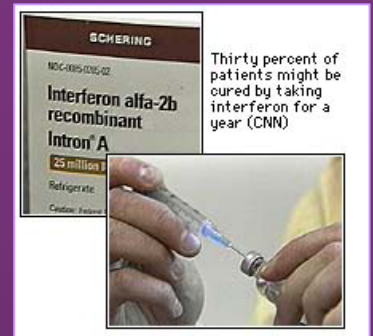
- **Permiten una respuesta inmune concertada: proliferación, diferenciación, inflamación, hematopoyesis....**
- **Tienen efecto (activador o inhibitorio) local, aunque también pueden actuar sobre blancos lejanos.**
- **Se producen transitoriamente frente a un estímulo**
- **Actúan y alertan a células con receptores para cada una de ellas**
- **Regulan duración y amplitud de respuesta innata y adaptativa**
- **Su actividad depende de la concentración**
- **Son pleiotrópicas**

Sobre la historia de su conocimiento

- **1957**, Descubrimiento del IFN γ por Isaacs Lindenmann estudiando diferentes cepas del virus de la influenza
- **1960 a los 70**, Descripción de sobrenadantes con diferentes actividades: MIF
- **Principios de los 80**, Purificación por métodos bioquímicos
- **Mediados de los 80**, Clonamiento
- **1981**, Se utilizó por primera vez en clínica IFN α
- **1985**, Se utilizó por primera vez IL-2
- **En los 90**, Se clonan receptores, se estudian mecanismos de transducción, caracterización de PTK y STAT asociadas a las respuestas de distintas citoquinas

...1957

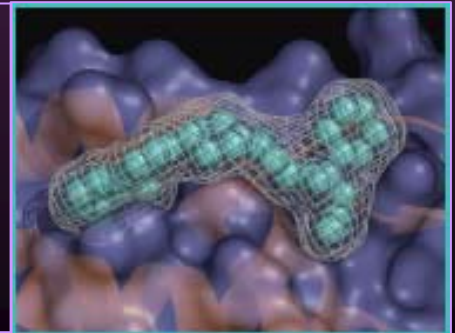
→ **Hoy día !**



- ❖ **Clonadas**
- ❖ **Caracterizadas (PM, secuencia DNA y aa)**
- ❖ **Genes localizados (en humano y ratón)**
- ❖ **Se conocen receptores**
- ❖ **Se producen en forma recombinante**

TetheringSM

Allowed construction of a novel, nanomolar, non-peptidic inhibitor of a member of this protein



Algunas características

- Son proteínas solubles, glicosiladas, de bajo peso molecular
- Se producen *de novo* durante la activación celular
- Vida media muy limitada
- Actúan en muy bajas concentraciones
- Sólo estimulan a células con receptores para ellas
- Reciben diferentes nombres según origen y función: monocinas, interleucinas, interferones, factores estimuladores etc.

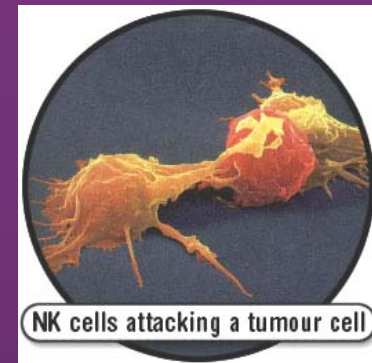
Nomenclatura: IL seguido de un número, ó según función, Ej. TNF

Clasificación

Según zona de reconocimiento y ligando

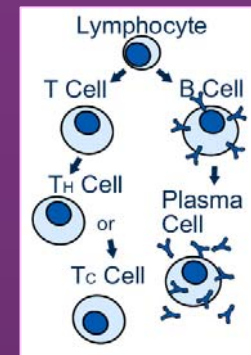
- Factores de crecimiento hematopoyético: IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL9, GM-CSF
- Interferón, con región extracelular rica en residuos de cisteína (*)
- Crecimiento tumoral (ej. TGF), destaca dominio serina/treonina en citoplasma
- Factor de necrosis tumoral (*)
- Superfamilia de la Ig (IL1) Varios dominios extracelulares característicos
- Quimiocinas (IL8), dominio intramembrana característico de proteína G

Citoquinas involucradas en inmunidad innata



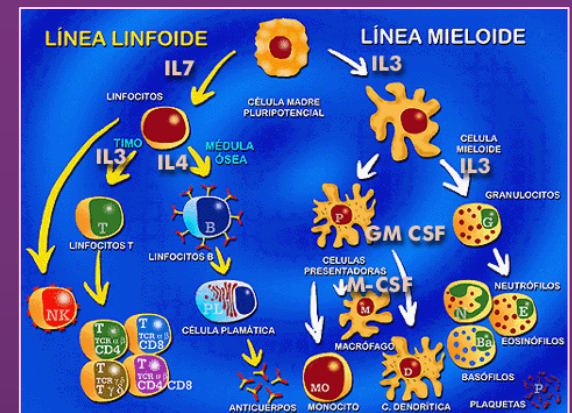
CITOCINA	ESTRUCTURA	RECEPTOR / FAMILIA	CÉLULA ORIGEN	CÉLULA DIANA	FUNCIÓN
IL1 α IL1 β	Monómero, 18kD	Tipo 1, 80kD Tipo 2, 68kD, F. inmunoglobulinas	Macrófagos Cél. epiteliales	Linfocitos T Macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> – Inducción de fiebre – Activación de linfocitos T – Activación de macrófagos
IL6	Monómero, 26kD	80kD, F. de factores de crecimiento	Linfocitos T Macrófagos	Linfocitos T Linfocitos B	<ul style="list-style-type: none"> – Activación de células T – Activación de células B – Activación de la fase aguda
IL8	Mono o dímero, 10kD	58kD, F. de las quimiocinas	Macrófago	Linfocito T Neutrófilo	<ul style="list-style-type: none"> – Quimioatrayente de linfocitos T – Quimioatrayente de neutrófilos
IL12	Heterodímero, 75kD		Macrófagos Linfocitos B	Linfocitos T Células NK	<ul style="list-style-type: none"> – Activación de linfocitos T – Activación de células NK
TNF α	Homotrímero, 17kD	Tipo 1, 55kD Tipo 2, 75kD, F. del TNF	Macrófagos Células NK Linfocito T Mastocitos	Neutrófilo Cél. endotelial Linfocitos T y B	<ul style="list-style-type: none"> – Inflamación local – Activación del endotelio – Inducción de fiebre – Activación de fase aguda

Citoquinas involucradas en inmunidad específica



CITOCINA	ESTRUCTURA	RECEPTOR (*) / FAMILIA	CÉLULA ORIGEN	CÉLULA DIANA	FUNCIÓN
IFN α	Monómero, 18kD	Común	Leucocitos	Múltiples	<ul style="list-style-type: none"> Inducción de MHC-I Activación de la presentación de antígenos. Activación de células NK Inhibición de la replicación viral
IFN β	Monómero, 20kD		Fibroblastos otras células	Múltiples	
IL2	Monómero, 17kD	55kD, (*) γ c, F. de factores de crecimiento	Linfocito Th1	Linfocito T, B, NK Monocito	<ul style="list-style-type: none"> Activación y crecimiento de linfocitos T, B, NK y macrófagos
IL4	Monómero, 20kD	140kD, (*) γ c, F. de factores de crecimiento	Linfocito Th2 Mastocito	Linfocito T Linfocito B Macrófago	<ul style="list-style-type: none"> Activación y diferenciación de células B, cambio de isotipo a IgE Actividad antitumoral
IL5	Homodímero, 50kD	190kD, (*) β c, F. de factores de crecimiento	Linfocito Th2	Eosinófilo Linfocito B	<ul style="list-style-type: none"> Activación y crecimiento de eosinófilos Activación y diferenciación de linfocitos B Activación de precursores hematopoyéticos
IL9	Monómero, 35kD	(*) γ c, F. de factores de crecimiento	Linfocito T	Linfocito T Precursor hematopoyético	<ul style="list-style-type: none"> Activación de subtipos de linfocitos T Crecimiento de precursores Activación de mastocitos
IL10	Homodímero, 19kD		Linfocito Th2 Macrófago	Linfocito B Linfocito NK Macrófago	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de la producción de citocinas de células T Activación y diferenciación de linfocitos B Inhibidor de la activación de macrófagos
IL12	Heterodímero, 75kD		Linfocito B Macrófago	Linfocito T Linfocito NK	<ul style="list-style-type: none"> Activación de linfocito NK y células LAK Crecimiento de linfocitos T (Th1)
IL13	Monómero, 17kD	(*) γ c, F. de factores de crecimiento	Linfocito Th2	Linfocito B Monocito-macrófago	<ul style="list-style-type: none"> Proliferación y diferenciación de células B Inhibición de macrófagos
IFN γ	Homodímero, 24kD	90kD, F. de interferón	Linfocito Th1 Linfocito NK	Linfocitos Monocito	<ul style="list-style-type: none"> Activación de la respuesta celular Activación de macrófagos Inducción de clase I y II del MHC
TGF β	Dímero, 14kD	F. de factor de crecimiento tumoral	Linfocito Th2 Macrófago	Linfocito Th1 Macrófago	<ul style="list-style-type: none"> Inhibición de la activación de linfocito T y macrófago Inducción de síntesis de moléculas de adhesión
TNF β	Trímero, 25kD	Igual a TNF α	Linfocito Th1 Linfocito B Linfocito NK	Macrófago Endotelio	<ul style="list-style-type: none"> Inflamación Activación Citólisis

Citoquinas involucradas en hematopoyesis



CITOCINA	ESTRUCTURA	RECEPTOR / FAMILIA	CÉLULA ORIGEN	CÉLULA DIANA	FUNCIÓN
<i>Stem cell factor</i>	Monómero, 24kD (Membrana 27kD)	Superfam. de las lgs (c-kit)	Célula estromal de médula ósea	Célula primordial	- Estimulación y diferenciación de progenitores inmaduros
IL3	Monómero, 26kD	(*) βc/F. de factores de crecimiento	Linfocito T y NK Mastocito	Célula primordial	- Estimulación y diferenciación de progenitores inmaduros
IL7	Monómero, 25kD	75kD, (*) γc, F. de factores de crecimiento	Célula estromal de timo y médula osea	Timocitos Linfocito T Célula inmadura	- Crecimiento y diferenciación de linfocitos T y B inmaduros - Activación de macrófagos
GM-CSF	Monómero, 26kD	75kD, (*) βc, F. de factores de crecimiento	Linfocito T y NK Macrófago Célula endotelial	Células primordiales Macrófago	- Diferenciación de granulocitos - Activación de macrófagos
G-CSF	Monómero, 19kD	F. de factores de crecimiento	Macrófago Célula endotelial	Progenitor comprometido	- Diferenciación de granulocitos
M-CSF	Dímero, 40kD	150kD, F. de quimiocinas	Macrófago Célula endotelial	Progenitor comprometido	- Diferenciación de macrófagos

Receptores de citoquinas

➤ **Proteínas de transmembrana**

➤ **Altamente específicos**

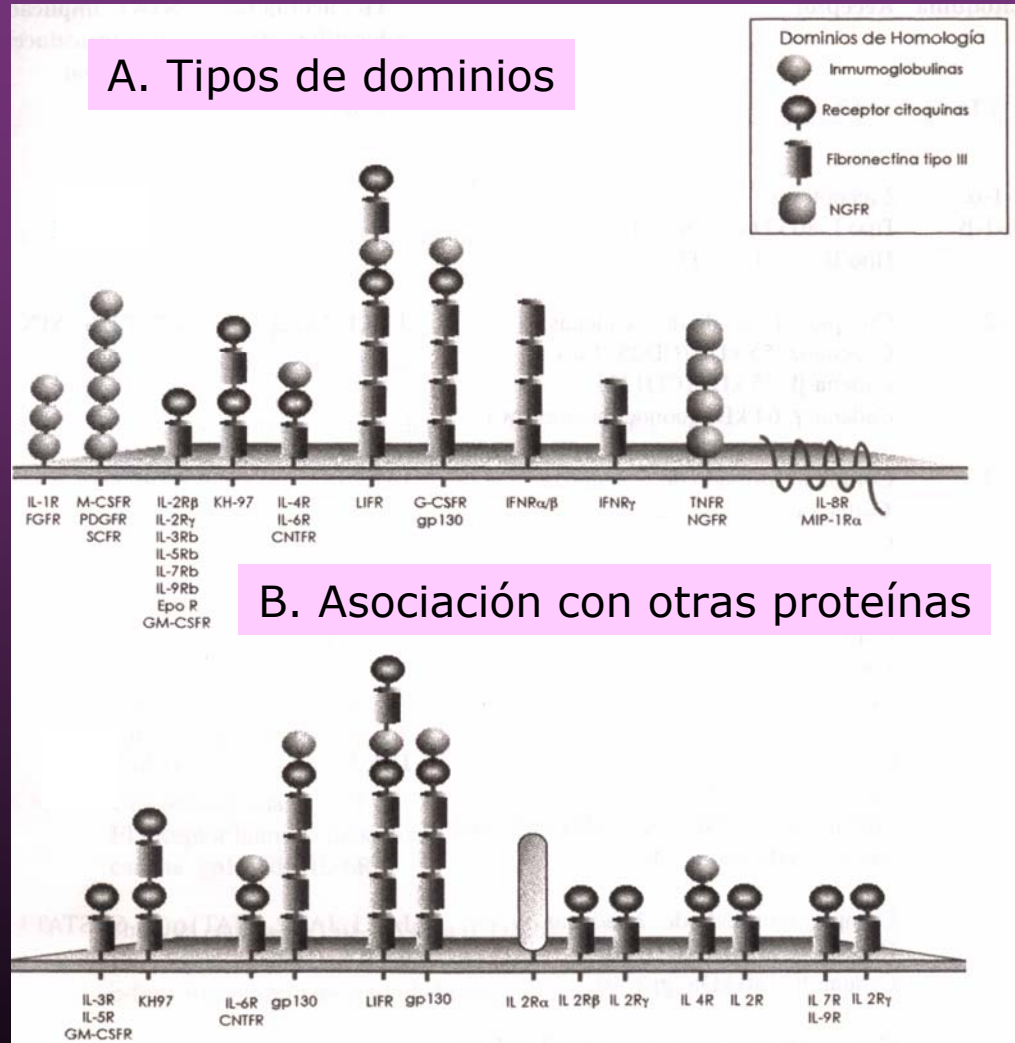
➤ **Tipos de dominios variables**

➤ **Receptor funcional está formado por 1 subunidad que une la citoquina y 1 o + subunidades que transducen la señal**

➤ **Se asocian con una segunda proteína que les confiere funcionalidad**

➤ **Se clasifican en familias de acuerdo a homología estructural**

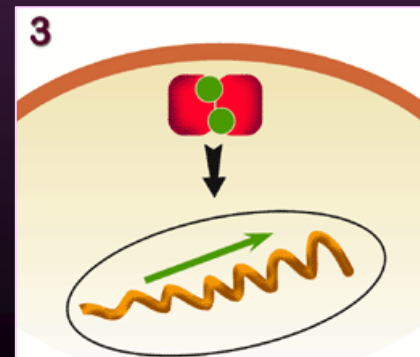
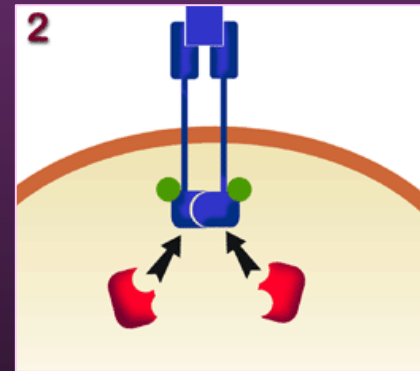
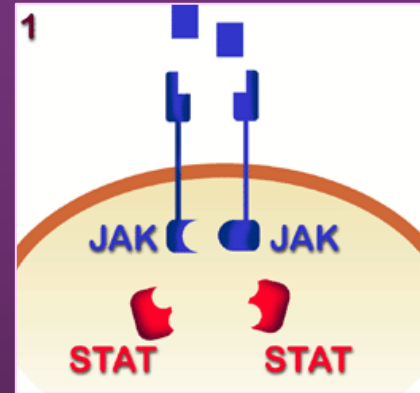
➤ **Pueden existir en forma soluble: regulación**



Receptores de citoquinas

- Señalización vía fosforilación en tirosinasas y activación de otras proteínas
- Receptores no tienen actividad TK, por lo tanto se asocian con PTK de diferentes familias:

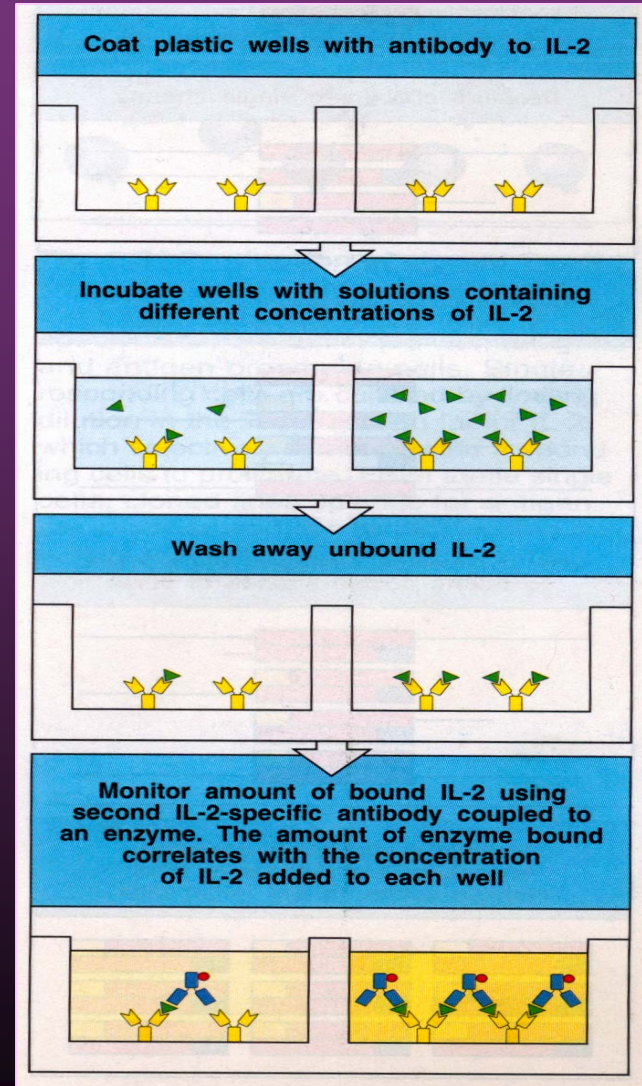
Ej.: las Janus kinasas (JAK), que activan proteínas citoplasmáticas estimuladoras y activadoras de la transcripción (STAT 1, STAT2, etc).



- 1 y 2 Dimerización receptor, activación de JAK y fosforilación
- 3 Fosforilación y dimerización de SATS, activación transcripción

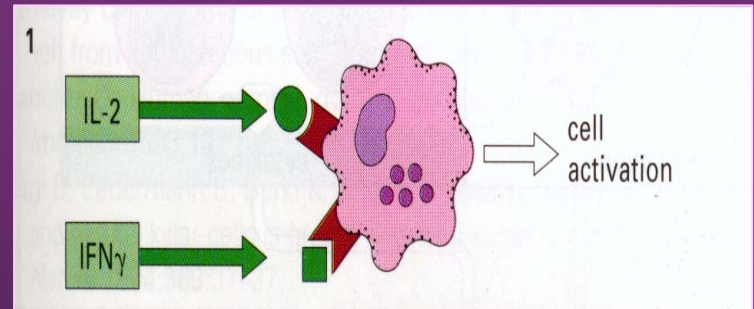
Las citoquinas se pueden medir

- ELISA de captura para IL-2

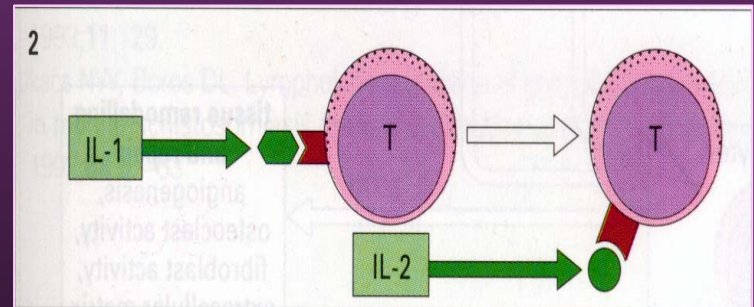


Ejemplos de interacción entre citoquinas

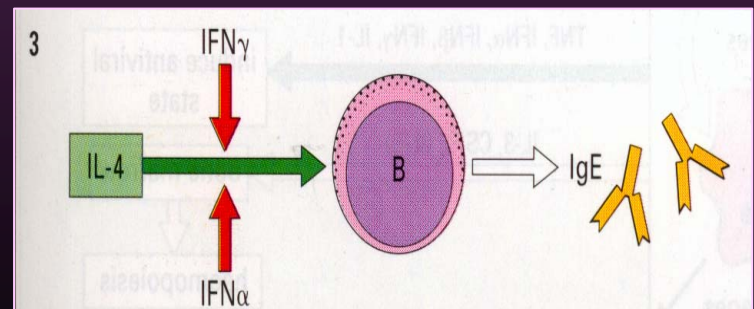
➤ Sinergia



➤ Inductor de receptor

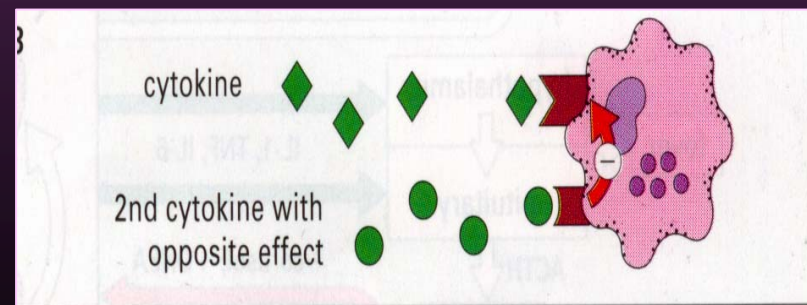
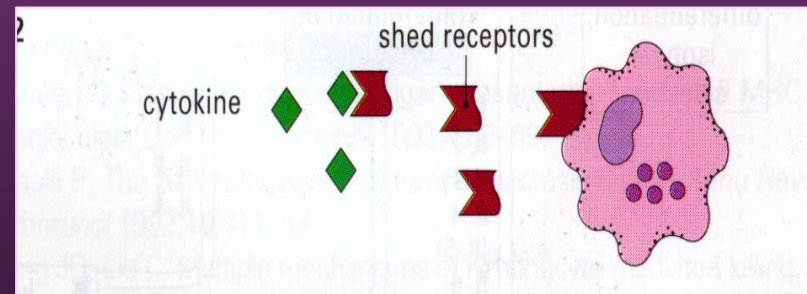
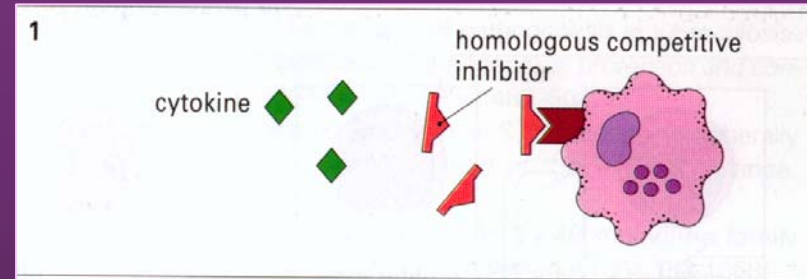


➤ Antagonismo



Las citoquinas se pueden inhibir

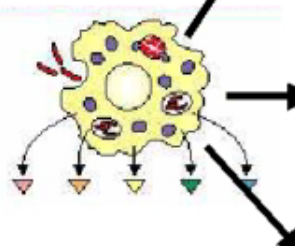
- **Por moléculas homologas**
- **Por liberación del dominio extracelular (ej. TNF e IL-1)**
- **Otras citoquinas con efectos opuestos**



Principales actividades biológicas

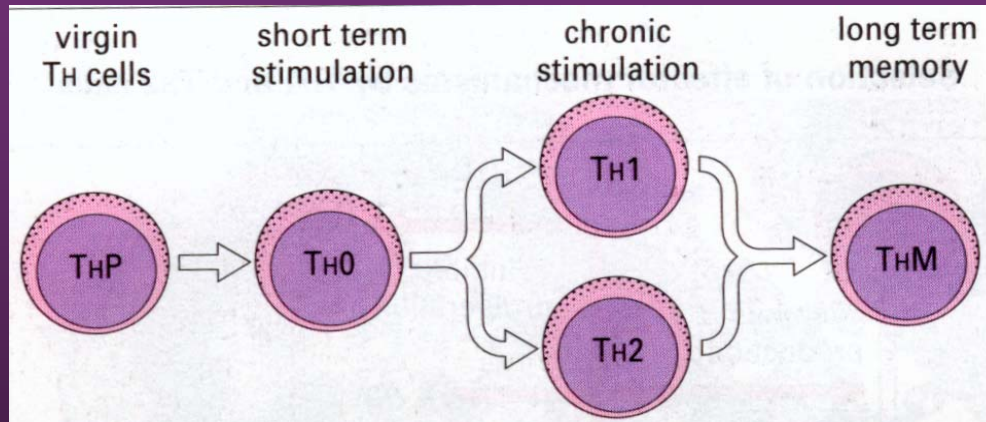
Respuesta inmune innata, adquirida, inflamación y hematopoyesis....

Los macrófagos secretan citoquinas pro-inflamatorias.

Citoquina	Efecto Local	Efecto Sistémico
 Interleuquina-1 IL-1	<ul style="list-style-type: none">• Activa endotelio vascular• Activa linfocitos• Destrucción del tejido local	<ul style="list-style-type: none">• FIEBRE
TNF- α	<ul style="list-style-type: none">• Activa endotelio vascular• permeabilidad vascular• Aumenta drenaje a ganglios linfáticos	<ul style="list-style-type: none">• FIEBRE• Movilización de metabolitos• SHOCK
Interleuquina-12 IL-12	<ul style="list-style-type: none">• Activa células NK• Activa linfocitos T	

Linfoquinas y diferenciación de linfocitos

T helper (CD4+)



Citoquinas liberadas

ThP	Th0	Th1	Th2	ThM
	IFN _γ	IFN _γ		
IL-2	IL-2	IL-2		IL-2
	IL-4		IL-4	
	IL-5		IL-5	
			IL-6	
	IL-10		IL-10	

Interferones

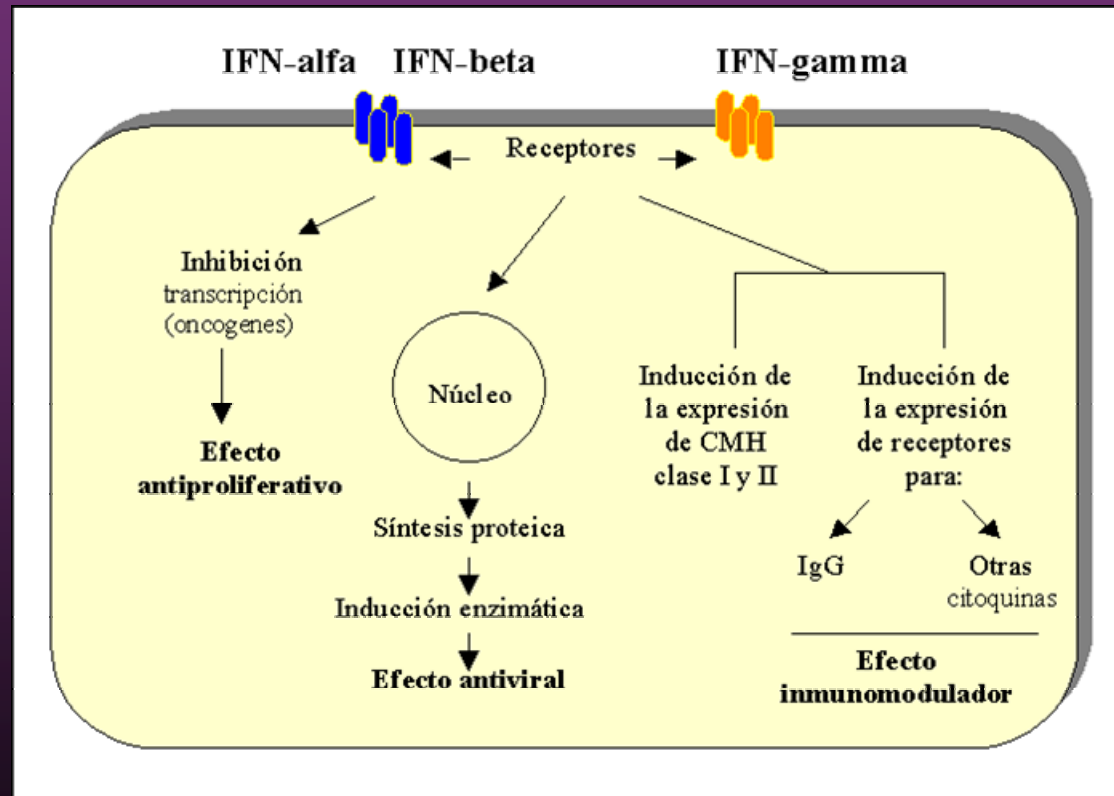
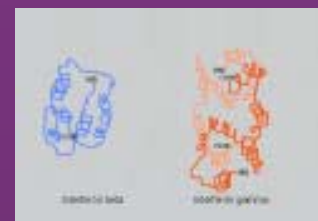
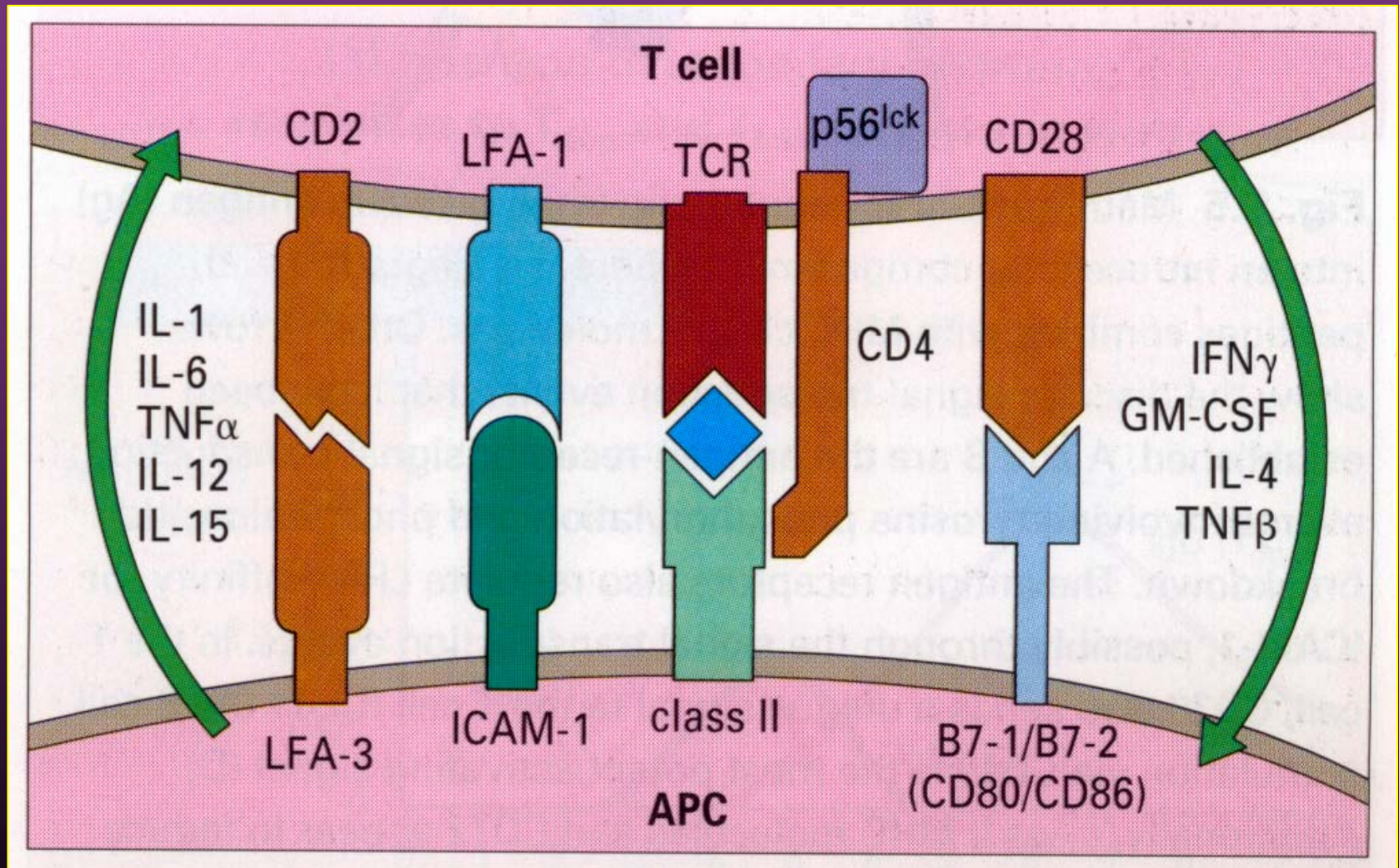


Figura 2. Transducción de la señal tras la interacción del IFN con su receptor

Citoquinas y presentación de antígeno



Citoquinas y tipo de mecanismo efector

