

CITOQUINAS EN DERMATOLOGIA

ANGELA ZULUAGA
DE CADENA

Jefe de Dermatología, Instituto de
Ciencias de la Salud, CES, Medellín

RESUMEN

Se hace una revisión general del amplio tema de las citoquinas, tratando de agruparlas de una manera didáctica, para entender su papel en los procesos tanto fisiológicos como patológicos, enfocada hacia las enfermedades dermatológicas. Entendemos que su estudio y comprensión aún no es completo y por eso queremos motivar a los dermatólogos para que las mantengamos actualizadas.

PALABRAS CLAVES: Citoquinas, Dermatología.

SUMMARY

This is a general review of the vast theme of cytokines, trying to group them together in a didactic way, for a better understanding of their physiologic and pathologic roles, focusing on the dermatologic diseases. It is understood that their study and comprehension are not yet fully developed, and that is why it's important to motivate our fellow dermatologists to keep them updated.

KEY WORDS: Cytokines, Dermatologic.

La piel constituye un órgano blanco de múltiples noxas que desde el medio ambiente agreden el organismo como sustancias químicas, factores físicos tipo radiación ionizante y no ionizante, microorganismos, etc. Por tal razón, en ella ocurren reacciones defensivas de todo tipo, bien sea inmediatas o tardías.

Dentro de sus funciones se destaca su capacidad de actuar como órgano inmune para lo cual se ha acuñado el término de sistema inmune asociado a

piel SALT (de las siglas en inglés Skin-associated lymphoid tissues).¹

En ella interactúan células como linfocitos T y B para la defensa inmune; células dendríticas como las células que inician el proceso inflamatorio incluidos los neutrófilos y macrófagos, etc. Todo esto en el microambiente influenciado por los queratinocitos, que se sabe actúan intensamente en este concierto para producir la respuesta cutánea. Para que se dé esta respuesta de una manera coordinada, existen una serie de moléculas que son señales exógenas que actúan sobre las células responsables del proceso defensivo.

Entre ellas están las citoquinas, las moléculas de adhesión y las proteínas insolubles de la matriz.²

Las citoquinas son proteínas o glicoproteínas solubles que modulan la respuesta inmune o inflamatoria.

Dentro de las **propiedades que caracterizan las citoquinas** están:

- Son producidas localmente, tienen una vida corta y no se almacenan. Su producción requiere una nueva transcripción de genes, con síntesis de RNA mensajero y proteínas.
- Muchas células pueden producir la misma citoquina. Por ejemplo la interleuquina 1 (IL-1) puede ser producida bajo diferentes estímulos por los monocitos/macrófagos (Figura 1) y por los Queratinocitos (Figura 2).

En la piel, las citoquinas pueden ser producidas por los queratinocitos, células de Langerhans, Linfocitos T y B, Mastocitos, Mononucleares/Macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, Melanocitos, etc.

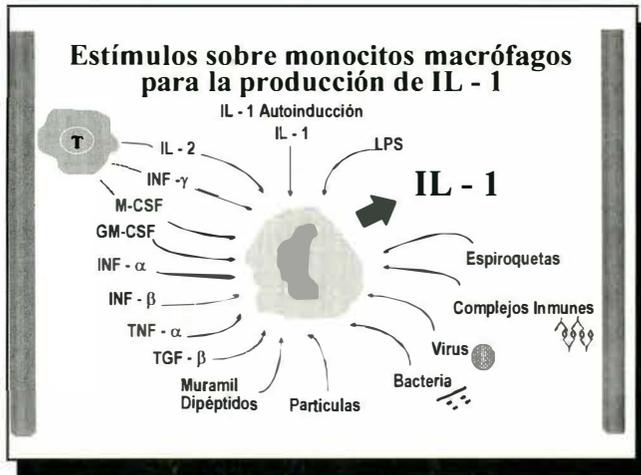


Figura 1.

- Las citoquinas actúan sobre varias células lo que se conoce como pleiotropismo.
- El mismo efecto puede ser producido por diferentes citoquinas. Esto es lo que se llama el efecto redundante.
- Tienen diferentes efectos en la célula.
- Influencian otras citoquinas, bien sea en su síntesis o en su acción.
- Se unen a receptores específicos para actuar, pero son de baja afinidad.
- Pueden tener acciones sobre la misma célula que las produce (acción autocrina) o sobre las vecinas (paracrina) e incluso algunas pueden circular, actuando como verdaderas hormonas (endocrina).³

Algunas citoquinas son: las **Interleuquinas**, de las cuales todos los días se descubren nuevas pero, hasta ahora las más estudiadas son de la 1 a la 13 y las **quemoquinas, factores de crecimiento, interferones, factor de necrosis tumoral**, etc.⁴

Funciones: Las citoquinas actúan en la inflamación, en los procesos inmunes, en la regulación de la proliferación celular; en la reparación tisular; en la hematopoyesis, etc.⁵

Tratando de dar una visión esquemática de algunas de las funciones de las citoquinas, las dividiremos en: las que median la inmunidad natural, citoquinas reguladoras del crecimiento, activación y diferenciación de los linfocitos, reguladoras de la inflamación inmune y estimuladoras de la hematopoyesis.²



Figura 2.

CITOQUINAS MEDIADORAS DE LA INMUNIDAD NATURAL

La mayoría son producidas por los fagocitos mononucleares (MN), pero también por otras células como veremos más adelante. Estas son: el interferón 1, el factor de necrosis tumoral, las interleuquinas 1 y 6 (IL-1 IL-6) y las Quemoquinas.

El Interferón (IFN) 1 se divide en α y β . El primero es producido por los fagocitos MN y el segundo por los fibroblastos. Su función es primariamente antiviral y actúa prácticamente sobre todas las células. Tiene además un efecto antiproliferativo y aumenta la expresión de las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad clase I (MHC-I) y activa las células asesinas naturales (NK).

El Factor de Necrosis Tumoral (TNF) además de su poder citolítico contra las células tumorales, es el primer mediador en las respuestas contra las bacterias gram negativas, por el estímulo que los lipopolisacáridos de la pared bacteriana ejercen sobre su producción, por los fagocitos MN y las células T.

Junto con la IL-1 y 6 forman la cascada de las citoquinas en la sepsis.

Su acción depende de su concentración: en bajas cantidades activa los neutrófilos y las células endoteliales en la inflamación local. A concentraciones medias actúa sobre el hipotálamo siendo responsable de la fiebre y sobre el hígado

estimulando la producción de las proteínas de fase aguda como el amiloide, produciendo un efecto sistémico. Circula en la sangre actuando entonces como una verdadera hormona. En altos niveles produce efectos sobre el corazón, el músculo liso de los vasos sanguíneos, el hígado, tiene una acción catabólica sobre el músculo estriado y la grasa que puede llevar a la caquexia y es el responsable del fenómeno de Shwartzman y del shock tóxico (Fig.3). Finalmente puede causar la muerte.

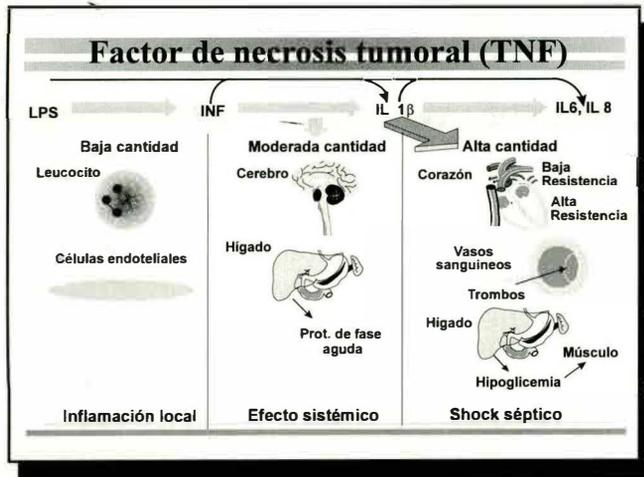


Figura 3.

La IL-1 actúa como un coestimulador para timocitos y activa las células endoteliales en el proceso inflamatorio local. Como el TNF entra en la circulación participando en la producción de fiebre por el hipotálamo, los reactantes de fase aguda por el hígado y es catabólica. A diferencia del anterior, no es letal.

La IL-6 es producida por las células endoteliales, los linfocitos T y los MN. También es un coestimulador de los timocitos, estimula el crecimiento de la célula B madura y actúa sobre el hígado produciendo principalmente fibrinógeno.

Las quemoquinas son moléculas que estimulan el movimiento de los leucocitos (quemoquinesis) o dirigen su movimiento (quemotaxis). Son producidas por los fagocitos MN, las células endoteliales, los fibroblastos, los linfocitos T y las plaquetas.

Pertencen a 2 subfamilias: la Cys-X-Cys en la cual está la IL-8, que actúa principalmente sobre los Neutrófilos y la subfamilia Cys-Cys en la que las

quemoquinas RANTES y MCP-1 (proteína quemoatáctica de monocitos 1) ejercen su acción sobre las células inflamatorias mononucleares.

CITOQUINAS REGULADORAS DEL CRECIMIENTO, ACTIVACION Y DIFERENCIACION DE LOS LINFOCITOS

La mayoría son producidas por los linfocitos T ayudadores (CD4). A este grupo pertenecen la IL-2, IL-4 y el factor de crecimiento transformante β .

La IL-2 es producida y actúa sobre la célula T (efecto autocrino) activando su crecimiento y la producción de citoquinas. Estimula las células B y NK para que crezcan y a las primeras para que produzcan anticuerpos (Ac).

La IL-4 es producida tanto por las células T ayudadoras como por los mastocitos. Actúa sobre la célula B en la producción del isotipo de la Inmunoglobulina E (IgE), inhibe la activación del fagocito MN y estimula el crecimiento de Linfocitos T.

El factor de crecimiento transformante β se ha llamado la anticitoquina porque inhibe la activación de la célula T, del fagocito MN y regula el crecimiento de otras células.

CITOQUINAS REGULADORAS DE LA INFLAMACIÓN INMUNE

Derivadas de los linfocitos T CD4 y CD8 activados por el Antígeno (Ag). Son el Interferón Gama, Linfotoxina, Interleuquinas 5,10,12 y el Factor inhibidor de la migración de Macrófagos MIF.

EL INF-gama es producido no sólo por los Linfocitos T sino también por los NK. Activa el fagocito MN, las células endoteliales y NK.

Aumenta la expresión del MHC I y II de las células.

La **linfotoxina** activa Neutrófilos, células T y NK.

La **IL-10** inhibe los fagocitos MN y activa las células B

La **IL-5** actúa sobre la activación del Eosinófilo y de las células B. De estas últimas también estimula su crecimiento.

La **IL-12** activa las NK y aumenta el crecimiento y la diferenciación de las células T.

EL MIF actúa sobre el fagocito MN convirtiéndolo de su estado móvil a inmóvil.

Por estudios realizados en ratones se ha encontrado que las células T ayudadoras se dividen en Th0, Th1 y Th2.

Las Th1 producen IL-2, INF-gama y TNF- β y son las responsables de las reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo IV), la activación de los macrófagos y las reacciones de citotoxicidad.

Las Th2 producen IL-4,5,9,10 que activan las células B, producen IgE, estimulan los Eosinófilos y Mastocitos e inactivan Macrófagos. En conjunto son las encargadas de las respuestas de hipersensibilidad inmediata (tipo I).

Las Th0 producen una mezcla de citoquinas. Los estudios en humanos permiten concluir un patrón semejante en la producción de citoquinas por los linfocitos T (CD4).⁶

CITOQUINAS ESTIMULADORAS DE LA HEMATOPOYESIS

Son la IL-3, llamada el Factor estimulador multilíneje, la IL-7 y una serie de factores estimuladores de crecimiento de colonias de Granulocitos-Macrófagos (GM-CSF), de Macrófagos (M-CSF), de Granulocitos (G-CSF). Ellos actúan en la maduración de las 3 series: eritrocitos, leucocitos y plaquetas (Fig-4).⁷

LAS CITOQUINAS EN ENFERMEDADES CUTÁNEAS

El estudio de las citoquinas ha permitido avanzar el conocimiento de la fisiopatogenia de una serie de enfermedades de la piel. Así mismo ha abierto grandes expectativas en su terapéutica.

Veamos algunos ejemplos.

El mastocito es la célula blanco en las reacciones de hipersensibilidad inmediata cuya manifestación clínica clásica es la urticaria. Sobre él actúan una serie de factores que estimulan o inhiben la secreción de sus mediadores (Fig.-5).

Existen una serie de sustancias en los mastocitos. Unos son mediadores preformados que se liberarían inmediatamente después del estímulo como la histamina y ciertas enzimas; pero, un número importante de ellos son generados de novo cuando la célula es activada como interleuquinas, prostaglandinas, etc., (fig-6).⁸

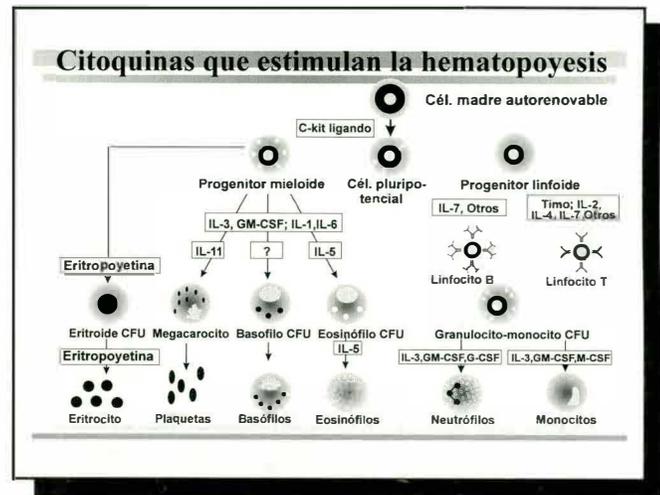


Figura 4.

Existen unas dermatosis donde el patrón de citoquinas predominante es el de las células Th1 ("Enfermedades Th1 mediadas") como la Dermatitis de contacto Alérgica y la Psoriasis y otras "Th2 mediadas" como la Dermatitis atópica y el Linfoma Cutáneo de células T.¹⁰

Hay 2 ejemplos característicos de enfermedades polares: la Lepra^{11,12} y la Leishmaniasis^{13,14}. En su polo anérgico (lepromatosa y visceral o diseminada) dominan las células Th2. En el otro lado del espectro (tuberculoide y cutánea) lo que se encuentra es un patrón de linfocitos Th1.

Si miramos hacia atrás en esta revisión entenderemos entonces por qué algunas citoquinas han sido empleadas para el tratamiento de tumores, inmunodeficiencias, anemias, leucopenia, enfermedades virales¹⁰ y otras enfermedades como la psoriasis, Dermatitis atópica^{15,16}, dermatitis de contacto alérgica y linfomas cutáneos de células T.

Finalmente, durante muchos años se han conocido los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides, sin que se estudiara el papel proinflamatorio de las citoquinas y la capacidad de estas drogas de modularlas. En un estudio realizado en aftas orales midiendo la producción de citoquinas in situ antes y después de la aplicación de furoato de mometasona se encontró que el patrón de citoquinas predominante en la enfermedad era Th2 (había mayor producción de IL-4 y 10 que IL-12 e INF



Figura 5.

Mediadores Preformados	Nuevamente generados
❖ Histamina	Péptidos: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL - 6, IL-8, TNF-α ,GM-CSF, INF-γ ,MIP, I-309
❖ Enzimas	
❖ TNF-α	Lípidos: LTs, HETEs, PGs, TXs, PAF
❖ Clq	
❖ PF4	
❖ Glicosaminoglicanos	

Figura 6.

gama). Pero cuando se aplicaba el furoato de mometasona descendían todas las citoquinas, en forma significativa las IL-10 y 12*. Aunque la historia de las citoquinas no se ha concluido de

escribir, sí se ha logrado un gran avance con lo que hasta ahora se ha descubierto sobre su papel en los procesos tanto fisiológicos como patológicos **ca**

REFERENCIAS

1. Streilen J W. Introduction: Immunobiology of the skin in Epidermal growth factors and cytokines. Luger TA and Schwarz T eds. 1993: 1-16
2. Kupper TS. Adhesion molecules, matrix and cytokines: Interaction during leukocyte migration in Dermatology in general medicine. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al eds. MacGraw Hill, Inc., New York, 1993: 145-149
3. Cellular and molecular immunology. Abbas A, Litchm an AH and Poben JS. Saunders, NY 1994
4. Adelantos en dermatología en el instituto de investigaciones de Schering Plough. Symposium Reporter Munich Alemania, Octubre 1992.
5. Fajardo M. Papel de las citoquinas en dermatología. Rev Col Dermat 1996; 5:41-46.
6. Durum SK and Oppenheim JJ. Proimmflammatory cytokines and immunity Fundamental immunology. Paul WE. editor. Raven Press New York 1993:801-835.
7. Howard MC, Miyajima A and Coffman R. T-cell derived cytokines and their receptors in Fundamental immunology. Paul WE. editor. Raven Press New York 1993: 763-800.
8. Moller A and Czarnetzki BM. Epidermal cytokines and mast cells in Epidermal growth factors and cytokines. Luger TA and SchwarzT eds. 1993: 337-394.
9. Kondo S and Sauder DN. Epidermal cytokines in allergic contact dermatitis. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 786-800.
10. Asnis LA and Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. J Am Acad Dermatol 1995;33: 393-410
11. Ochoa MT, Valderrama L, Ochoa A et al. Presentacion clinica y producción de citoquinas en lepra tuberculoide y lepromatosa. Rev Col Dermat 1995; 4:95-100.
12. Kaplan J. Recent advances in cytokine therapy in leprosy. J Infec Dis 1993; 167 (suppl 1): S18-22
13. Tapia FJ, Caceres-Dittmar G, Sanchez MA et al. The cutaneous lesion in american leishmaniasis: leukocyte subsets and cytokine production. Biol Res 1993; 26:239-247.
14. Diaz Granados CJ, Ordoñez CP, Macias B et al. Actualizacion en leishmaniasis. Rev Col Dermat 1996; 5:155-157.
15. Reinhold U, Kukel S, Brzoska J et al. Systemic interferon gamma treatment in severe atopic dermatitis J. Am Acad Dermat 1993; 29:58-62.
16. Brehler R, Hildebrand A and Luger TA. Recent developments in the treatment of atopic eczema J Am Acad Dermat 1997; 36:983-994

* Informe personal Dra Angela Garcia. Trabajo presentado en el Concurso de Residentes en el XXI Congreso Colombiano de Dermatología.