

Envejecimiento y citoquinas

DR. CARLOS SILVA-MAURTÚA

Las citoquinas (o citocinas) son pequeñas proteínas de bajo peso molecular o péptidos secretados por diferentes tipos de células, que tienen la propiedad de fijarse sobre receptores de membrana específicos de otras células –a veces del mismo tipo–, con el fin de estimular procesos tan diversos como la división celular, la respiración, el metabolismo energético y la producción específica de diversas enzimas o proteínas. El nombre proviene del griego: *cytos*, célula, y *kinein*, movimiento.

Las funciones de las citoquinas son muy variadas, pero se pueden clasificar en unas pocas categorías:

- Diferenciación y maduración de células del sistema inmunitario
- Comunicación entre células del sistema inmunitario
- En algunos casos, ejercen funciones efectoras directas

Se trata de compuestos parecidos a las hormonas cuya secreción es provocada, en general por el estímulo efectuado gracias a la presencia de sustancias o células extrañas en un punto determinado del organismo. Son verdaderas señales de alerta.

La producción de la citoquinas suele ser breve o transitoria, limitada al lapso de tiempo que dura el estímulo; es decir, el agente extraño. En muchos casos, esto se debe a que los correspondientes ARNm tienen una vida media corta, que a su vez depende de que las zonas 3' no traducibles son ricas en adenina y uracilo.

Considerando su diversidad, las citoquinas pueden exhibir una o varias de las siguientes cualidades:

- Pleiotropia (múltiples efectos al actuar sobre diferentes células).
- Redundancia (varias citoquinas pueden ejercer el mismo efecto).

- Sinergismo, dos o más citoquinas producen un efecto que se potencia mutuamente. Por ejemplo, la acción conjunta de IL4 e IL5 induce en células B el cambio de clase para que produzca IgE.
- Antagonismo (inhibición o bloqueo mutuo de sus efectos).

Utilizando la analogía de lo que ocurre con las hormonas del sistema endocrino, la acción de las citoquinas se puede clasificar en:

- Autocrino: las células producen citoquinas y actúan sobre un receptor de la misma célula.
- Paracrino: actúan sobre un receptor cercano.
- Yuxtacrino: IL1alfa, EGF, TGFalfa, MCSF, TNF alfa
- Endocrino: en pocas ocasiones actúan así.

Las citoquinas 'controlan' el sistema inmune de varias maneras, las que se pueden agrupar de la siguiente forma:

- Regulando (activando o inhibiendo) la activación, proliferación y diferenciación de varios tipos de células.
- Regulando la secreción de los anticuerpos y de otras citoquinas.

Mecanismo de regularización: expresión genética regular, represores de proteínas dentro de las células.

- Modificaciones después del transporte de proteínas del ARN
- Transmisión ARN

Si una citoquina es secretada por un linfocito se le llama linfocina. Cuando proviene de un monocito o un macrófago es una monoquina. Algunas citoquinas que son particularmente activas son secretadas por linfocitos o macrófagos y actúan sobre otros leucocitos, se les llaman interleuquinas. Todos estos fenómenos de secreción celular están integrados y se producen en forma coordinada.

Las citoquinas son diversas y son clasificadas en: interleuquinas (IL), interferones (IF), factores de necrosis tumoral (TNF), factores estimulantes de colonias (CSF), factores estimuladores del crecimiento y quimiocinas. Las interleuquinas son las citoquinas mejor conocidas, se sabe que se trata de factores de crecimiento intercambiados entre las células blancas. Sus funciones están relacionadas con la defensa contra las células o macromoléculas extrañas que han penetrado en el organismo: son mediadores de las defensas inmunitarias.

A continuación, se desarrollará algunas de las citoquinas. La relación completa, al momento, con su lugar de producción y principales efectos son presentados en la Tabla 1.

La interleuquina 1 posee:

- Pirógenos endógenos, estimula la elevación de la temperatura central provocando la aparición de fiebre.
- Factor activante linfocitario y monocitario
- Factor activante de células blancas
- Factor proliferante o factor de crecimiento por sí mismo
- Aumenta la producción de las proteínas de la inflamación por la célula hepática, incrementa las síntesis y la liberación de las prostaglandinas (sustancias inflamatorias) por las células de las articulaciones.
- Estimula la actividad osteoclástica (destrucción del hueso).
- Provoca la adhesión de los leucocitos sobre el endotelio.

Existen dos formas importantes:

- Interleuquina 1 alfa: Es quimiotáctica para los neutrófilos.
- Interleuquina 1 beta: Es quimiotáctica para los macrófagos y neutrófilos. Se ha utilizado para tratar heridas con resultados positivos.

La interleuquina 2 es producida por la célula T activada y mejora la actividad de los linfocitos T (células inmunocompetentes muy efectivas).

La interleuquina 3 aumenta la actividad de las células de la médula ósea para la producción de glóbulos rojos, blancos y posiblemente plaquetas, y provoca la migración de los monocitos.

Los factores de crecimiento forman parte de uno de los tres mecanismos que poseen las células para interrelacionarse. El nombre de factor de crecimiento es incorrecto debido a que la misión de estas moléculas no constituye solo la promoción del crecimiento celular sino que poseen otras acciones importantes. Así, mantienen la supervivencia celular, inician la mitogénesis, estimulan la migración de las células, producen cambios en los fenotipos que influyen en la invasión celular o la apoptosis.

Todos los factores de crecimiento poseen receptores en las células, que permiten que traduzcan señales a su interior, estas son tirosinquinazas o serina/treoninaquinazas.

Estos mecanismos deben regularse a su vez, para ello existen otros mecanismos que controlan esta activación genética, a distintos niveles:

1. Transcripción y traslación del gen del factor de crecimiento.
2. Modulación de emisión de señal por el receptor
3. Control de la respuesta celular por moléculas con acción opuesta a la respuesta inicial.
4. Control extracelular por la disponibilidad del factor de crecimiento que es atrapado en la matriz extracelular.

Los factores de crecimiento afectan el ciclo celular. Este ciclo se halla integrado por varias fases dependiendo del contenido de ADN de la célula. El número de divisiones que las células realizarán se halla programado, así las células se dividirán hasta que permanezcan definitivamente en la fase G1 y se produzca la senescencia.

Existen otros factores de crecimiento de las células:

- Factor de crecimiento de las células endoteliales (ECGF)
- Los factores de crecimiento transformadores-beta (TGF-beta)
- Factor de crecimiento derivado del ojo (EDGF)
- Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF). Es el factor de crecimiento fibroblástico y existe como ácido y base. La forma ácida es producida solamente por células de origen neuronal y son muy importantes en el cerebro.
- Factor de crecimiento de plaquetas (PDGF). Es producido principalmente por los megacariocitos, plaquetas y también por los monocitos y las células endoteliales.
- Factor de crecimiento de la epidermis (EGF) y relacionados (TGF-alfa).
- Factores de crecimiento similares a la insulina (IGF). Conocido como el factor tipo insulínico de crecimiento. El tipo 1 es producido en el hígado y en el tejido neuronal e inclusive también en el músculo esquelético y es mediador de la hormona de crecimiento. El tipo 2 es casi solo producido en el hígado y también es mediador de la hormona de crecimiento.
- NGF. Factor neurológico de crecimiento, tiene acciones muy importantes sobre el cerebro, pero es también producido en las glándulas salivales. En los ratones, el NGF también es producida glándulas salivales, las fuentes principales de producción; si se remueve las glándulas salivales de las ratas, éstas morirán en un período de unas 4 semanas.
- G-CSF. Sólo produce el crecimiento de granulocitos
- M-CSF. Estimula selectivamente la producción y activación de los monocitos.



Tabla 1. Citocquinas

Citocquina	Origen	Principales efectos
* Interleuquinas		
- IL-1 α , IL-1 β	Monocitos-macrófagos	Fiebre (pírogeno endógeno), anorexia, inflamación, expresión de CD 54 en las células endoteliales y liberación del factor unilar; activación linfocitaria, producción de IL-6 y CSF
- IL-2	Células T	Induce la proliferación de la célula T, coestimula la proliferación y diferenciación de la célula B.
- IL-3	Células T, mastocitos	Potencia a las NK y LAK (agregadas activadas por linfocinas)
- IL-4	Células T, mastocitos	Induce la proliferación del mastocito, proliferación de la célula hematopoyética pluripotencial
- IL-5	Células T, mastocitos	Induce la proliferación de la célula T y la generación de LTC, coestimula la proliferación de la célula B, sinérgica con la IL-3 en la proliferación del mastocito, estimula la producción de Ig E e Ig G 4, induce la expresión y liberación de CD 23, la clase II del CMH en la célula B, cambia de TH a TH2.
- IL-6	Monocitos, fibroblastos	Induce la diferenciación de eosinófilos y la producción de Ig A
- IL-7	Células de la médula ósea y del estroma tímico	Pirógena, induce la proliferación de plasmocitos e híbridomas, aumenta la producción de Ig, la clase I en los fibroblastos, acción con la IL-2 en la producción de proteasas de fase aguda por lo hepatocitos; acción sinérgica con la IL-3 en la producción de la célula hematopoyética
- IL-8 (quimioquina)	Monocitos, células endoteliales, macrófagos alveolares, fibroblastos	Induce la diferenciación del LTC. Induce la proliferación de las células pro y pre B de los linfocitos inmigrantes. Induce la quimiotaxis y activación de neutrófilos y células T.
- IL-9		
- IL-10	Células T	Induce la proliferación de algunas células T, potencia la proliferación del mastocito inducida por la IL-3.
- IL-11	Células T, células B activadas y monocitos	Inhibe la activación del MAC, estimula la producción de célula B y la producción de Ac, estimula los mastocitos y cambia de TH a TH2.
- IL-12	Células del microambiente hematopoyético	Estimula la producción de Ac, acción sinérgica con la IL-3 en la producción de megacariocitos, estimula los progenitores del micrófago.
- IL-13	Monocitos, macrófagos, algunas células B y mastocitos	Activa a las NK para secretar IFN- γ y cambia TH a TH1, inhibe la producción de Ig E inducida por la IL-4.
- IL-14	Células T	Induce la proliferación y diferenciación de células B e inhibe la producción de IL-1.
- IL-15	Células B y macrófagos	Induce la secreción de Ig E.
- IL-16	Células T	Induce la proliferación de la célula B.
- IL-17	Células no linfoides musculares	Induce la proliferación y citotoxicidad de las células de las NK, diferenciación de la célula NK.
- IL-18	Células endoteliales y monocitos	Inmunomoduladora.
* Interferones		
- IFN-alfa	Linfocitos	Coestimula la producción de la célula T, induce la secreción de la IL-6, IL-8 y G-CSF a partir de las células endoteliales, epiteliales y fibroblásticas.
- IFN-beta	Fibroblastos y células amnióticas	Incrementa la expresión de antígenos de clase I y II MHA. Y la actividad de células NK.
- IFN-gama	Linfocitos CD 4+ y CD 8+, células NK y Th 1	Induce el factor inductor del IFN-gama similar a la IL-1. Posee efectos antivirales e inmunomoduladores. Es quimiotáctico para monocitos y aumenta en ellos la expresión de MHA clase I.
* Factores de necrosis tumoral (TNF)		
- TNF- α (cachectina)	Fibroblastos, células NK, neutrófilos, astrocitos, células endoteliales y células del músculo liso.	Proinflamatorio, antimicrobial. Agente neoplasizante y estimulante de la resorción ósea.
- TNF- β (linfotoxina)	Linfocitos	Idem al anterior.
* Factores estimulantes de colonias (CSF)		
- GM-CSF	Células T, endoteliales, macrófagos, y fibroblastos	Estimulación de proliferación y diferenciación de precursores mieloides, potencia las funciones de neutrófilos y monocitos: maduros (lisos y fagocitos).
- G-CSF	Monocitos-macrófagos, células endoteliales, células T, neutrófilos y fibroblastos	Estimula la proliferación y diferenciación de la línea de granulocitos neutrófilos. Estimula la actividad de PMN maduros.
- M-CSF	Monocitos-macrófagos, células endoteliales y fibroblastos	Estimulación de diferenciación de precursores hematopoyéticos hacia la línea monocítica. Funcionalidad de monocitos y macrófagos maduros.
- Eritropoyetina	Células intersticiales peritubulares renales, hígado y macrófagos de médula ósea	Regula la producción de eritrocitos en condiciones normales y recuperación post anémica.
- Trombopoyetina	Hígado, riñón y músculo liso. En menor proporción en hazo y células leuc.	Estimula la proliferación y la diferenciación de las células progenitoras megacariocíticas. Aumenta la producción plaquetaria.
* Factores estimuladores del crecimiento		
- PDGF	Plaquetas	Activa la activación plaquetaria, principalmente actúa regulando mecanismos de adherencia.
- TGF- α	Monocitos, fibroblastos y células endoteliales	Induce la proliferación de los progenitores de los granulocitos y de los monocitos, activa a los macrófagos, aumenta producción de leucotrienos en el asinófilo, actividad tumorigénica del monocito. Induce la proliferación del granulocito.
- TGF- β	Monocitos, fibroblastos y células endoteliales	Induce la proliferación de monocitos.
- PGF	Hígado, coqueiro	Proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno y macromoléculas de matriz extracelular.
- EGF	Células de lámina basal epitelial	Crecimiento y diferenciación de epitelio.
- ILGF-1		
- ILGF-2	Hígado y células del sincitrotrofoblasto, respectivamente	Promueve proliferación y diferenciación de múltiples tipos contribuyendo al desarrollo corporal postnatal y embrionario.

Citoquinas

Ep-Linfotaxina (LPTN)	Plaqueta, placenta, riñón, hueso, células T y B	Induce la angiogénesis, la proliferación de los queratinocitos, la resorción ósea y la proliferación tumoral
C-C		
E-MIP-1 α , RANTES		
MIP-1 β , eotaxina		
MCP-1, MCP-3	CD8 activados, mastocitos	Induce la quimiotaxis de las células T y NK
CXCL		
E-IL-13, IL-10, SDF		Induce la quimiotaxis de las células T, NK, basófilos y eosinófilos

Todos son de particular importancia para la correcta y adecuada función celular como para el crecimiento, la diferenciación y el desarrollo de las células y los tejidos del organismo. Las citoquinas son una familia bastante grande de proteínas muy similares.

- Interferones: existen el alfa, beta y gama. Son producidos por diferentes células, particularmente por los leucocitos (los monocitos producen los subgrupos 1 alfa y beta), aquellas que pertenecen al sistema inmunitario, incluyendo las células asesinas naturales e inclusive por los fibroblastos.
- Factores de estimulación de colonias de leucocitos (CSF). Son particularmente importantes en la hematopoyesis (eritropoyetina) que es producida principalmente por los riñones y es una citoquina de efecto endocrino; y hoy día se han purificado y algunas obtenidas por ingeniería genética.

El GM-CSF produce colonias de granulocitos y macrófagos, también posee un efecto quimiotáctico y de activación monocitaria.

Finalmente existe un factor inhibitorio para la producción de linfocitos, que puede ser producido por células cancerosas, de igual manera por células normales como los linfocitos T.

Los factores estimuladores de crecimiento (TGF) conforman otro grupo, que es también producido por diferentes tipos de células incluyendo las tumorales.

LAS CITOQUINAS EN EL ENVEJECIMIENTO

Los efectos de las citoquinas en el envejecimiento no son muy conocidas aún.

Principales cambios

La glándula timo involuciona y el número de sus células se hace cada vez menor conforme se envejece. Se sabe que el envejecimiento está asociado con la reducción de la proliferación de las células T y al reducirse la actividad celular disminuye la estimulación del sistema inmunológico. Pocas células T nuevas son movilizadas de la médula del timo y se cree que esto explica la reducción en el número de las células cito-

tóxica T. La proliferación de la población periférica de las células T hace que se remuevan ellas mismas, de tal manera que hay un incremento en el número de las células T, de las del tipo de memoria.

También existe un incremento con la edad avanzada en el número de células asesinas naturales, de tal manera que no todo declina con la edad y estas posiblemente sean respuesta de adaptación. Las células B son producidas normalmente durante el envejecimiento pero su acción y respuesta no se regulan normalmente.

Se puede observar como las citoquinas son envueltas en la actividad de las células T del sistema inmunológico. Por ejemplo, un macrófago que presenta el antígeno a la célula receptora T y esta célula T no puede reconocer el antígeno, a no ser que sea expresado por el macrófago. Este reconocimiento y las subsecuentes proliferaciones de las células T dependen de IL1 y IL6.

Existen muchas otras citoquinas que son capaces de completar todas estas mismas actividades.

La activación de las células B depende también de un cierto número de citoquinas, particularmente las producidas por las células T y por los macrófagos, pero también por otros tipos celulares. Las células B tienen la capacidad de reconocer el antígeno directamente.

Se sabe que la producción de interleuquina 2 está disminuida en el envejecimiento y posiblemente sea la causa de la reducción de la proliferación de las células T. La reducción de la interleuquina 2 no es una pérdida generalizada, pues a pesar de haber una reducción de muchas células productoras, un 30% a 40% produce IL2 de manera normal.

Las diferentes citoquinas regulan la producción de las diferentes células de la sangre (plaquetas, hemáticas, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos). La diferenciación desde la célula madre, paso a paso, se encuentra regulada por diferentes citoquinas o grupos de ellas.

Se ha mencionado que algunas citoquinas pueden inducir la producción de otras citoquinas. Por ejemplo, la IL3 puede ser



inducida por el interferón gama, más no así la TNF-alfa o beta ni por la IL1; la GM-CSF puede ser inducida por todas estas otras. De esta manera, se ve cuan complicado es la producción y regulación de citoquinas; así, por ejemplo, una actividad que pensamos que sea inducida por el interferón gama podría realmente ser inducida por la IL3.

Existe también una reducción en el número de receptores de IL2 en células de respuesta en la edad avanzada y la sensibilidad de estos receptores se encuentra también reducida.

El efecto de la edad avanzada en otras citoquinas es menos comprendido aún. Diferentes estudios ofrecen distintos resultados sobre la IL1. La producción de la IL6 está reducida, de manera similar están reducidos la GM-CSF y el interferón gama. La IL3 tiene un aumento en su producción y se debe recordar que tiene una función motivadora como factor estimulante de colonias.

La TGF beta tiene un incremento en su producción bastante acentuado en la edad avanzada. Esta citoquina es supresora de la respuesta inmunológica. La sensibilidad de los receptores para la TGF-beta se encuentra disminuida con la edad.

Algunas citoquinas son generalmente estimulantes y existen otras que tienen propiedades inhibitorias. La IL3 y muchas de las CSF y de las IL son citoquinas estimulantes.

TGF alfa y beta y los interferones son generalmente de acción inhibitoria y estas actividades están en estrecha relación con la producción de la hematopoyesis.

La importancia de las citoquinas en clínica es que pueden ser usadas para tratar ciertas enfermedades: la eritropoyetina puede ser empleada para el tratamiento de la anemia por fracaso renal.

El GM-CSF es ahora ampliamente empleado para aumentar los granulocitos después de los trasplantes de médula ósea; en el tratamiento de la anemia aplásica. Estas citoquinas pueden ser utilizadas para inducir la diferenciación de células precursoras que se encuentren bastante aumentadas en la mielodisplasia.

Finalmente, la CSF granulocíticas pueden ser usadas para reducir la neutropenia consecuente con la quimioterapia del cáncer. Estos tratamientos son muy costosos.

También las citoquinas son muy importantes en la cicatrización de los tejidos. El fenómeno de cicatrización es muy complicado, se identifican tres pasos: la inflamación, la proliferación celular y, finalmente, la reparación tisular. Las citoquinas están involucradas en estos tres pasos; por ejemplo, EGF, TGF-alfa, TDGF y los factores de crecimiento fibroblástico inducen la producción de fibroblastos y también de las células queratinocíticas. La FGF y el factor de crecimiento vascular endotelico producen la proliferación de células endoteliales y formación de nuevas células vasculares (angiogénesis). Finalmente la TGF-beta regula y suprime muchas de estas actividades y de esta forma completan el proceso de cicatrización. Un aspecto importante es la reparación de las heridas, (proliferación de las células epiteliales para recubrir la herida). Por lo general, se cree que este proceso se encuentra reducido en la edad avanzada, pero datos encontrados por M. Horan, en Manchester, Inglaterra, sugieren que esto no es cierto. Sin embargo, se observó un aumento en la sensibilidad al interferón alfa y también un aumento de la producción de un antagonista de los receptores de IL1, lo cual reduce la respuesta.

En síntesis es lo que se conocemos acerca de los efectos del envejecimiento sobre las acciones de las citoquinas.