

# Las células de la respuesta inmune (II). Mediadores de la inflamación

*Enrique Buendía Gracia*

## 1. INTRODUCCIÓN

En la reacción alérgica se encuentran implicadas diferentes estirpes celulares las cuales, después de su activación, sintetizan y liberan al medio extracelular una serie de sustancias solubles con actividad proinflamatoria que ejercen su función ya sea directamente por la acción ejercida por la propia sustancia o a través del reclutamiento o activación de otras células dotadas también de capacidad inflamatoria. Entre las primeras se encuentran las sustancias liberadas tras la activación de los mastocitos tisulares y de los basófilos sanguíneos, las cuales liberan una serie de sustancias que son conocidas como mediadores de la inflamación y que son las responsables de la sintomatología clínica en la fase inicial de la reacción. Algunas de estas sustancias se encuentran preformadas en el interior de los gránulos que se encuentran en el citoplasma celular (tabla I), mientras que otras son sintetizadas durante el proceso de activación como sucede con los metabolitos del ácido araquidónico, o son productos liberados como consecuencia de la acción de mediadores mastocitarios, como es el caso de la liberación de serotonina por las plaquetas debida a la acción del PAF-aceter o Factor activador de plaquetas (PAF).

Entre las segundas se encuentran aquellas sustancias destinadas a la activación celular, como sucede con las citocinas segregadas por los linfocitos Th2 que activan a mastocitos, basófilos y eosinófilos junto con el complejo formado por los anticuerpos IgE fijados en los receptores de alta afinidad que expresan estas células y el antígeno. Tam-

TABLA I. Mediadores producidos por los mastocitos

Preformados	
<i>Vasoactivos</i>	Histamina
<i>Enzimas</i>	Proteasas neutras (triptasa, quimasa) Hidrolasas ácidas Catepsina G Carboxipeptidasa Superóxido dismutasa Peroxidasa
Sintetizados de <i>novo</i>	
<i>Vasoactivos</i>	Metabolitos del ácido araquidónico (PGD2, LTC4, LTD4, LTE4) Factor activador de las plaquetas (PAF)
<i>Quimiotácticos</i>	Leucotrieno B4 (LTB4)
Preformados y sintetizados de <i>novo</i>	
<i>Citocinas</i>	IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF)
<i>Quimiocinas</i>	MIP-1 $\alpha$ MCP-3

bién se encuentran en este apartado las sustancias con acción quimioatrayente, cuya acción consiste en el reclutamiento de células con capacidad inflamatoria hacia el foco donde se produce la reacción alérgica, amplificando el proceso inflamatorio (figura 1).

La fase inflamatoria inmediata de la reacción alérgica se produce por la acción de los mediadores liberados o sintetizados de *novo* por los mastocitos que comprenden la histamina, proteasas y proteoglicanos y los

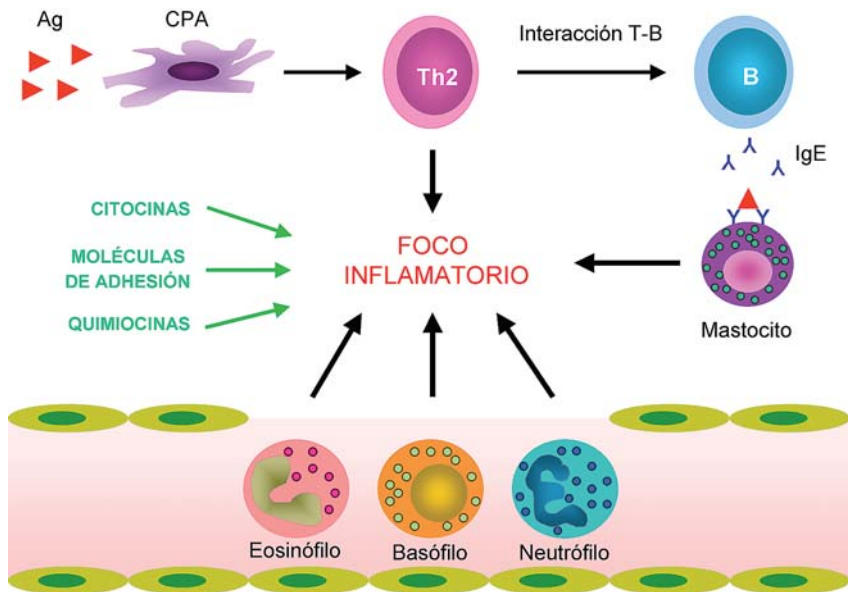


Figura 1

productos del metabolismo del ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos (tabla 1). Los síntomas producidos por los mismos dependerá del tejido en que se produzca la reacción. Así, aunque la mayor cantidad de mediadores liberados corresponde a la histamina, seguido de la prostaglandina PGD2 y del leucotrieno LTC4, el efecto sobre la broncoconstricción de la musculatura lisa bronquial es debido principalmente a la acción del LTC4, seguido de la PGD2 y en menor medida por la histamina. En cambio, los efectos sobre la vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas postcapilares son debidos principalmente a la acción de la histamina, seguido de la acción del LTC4 y menos aún por el efecto de la PGD2.

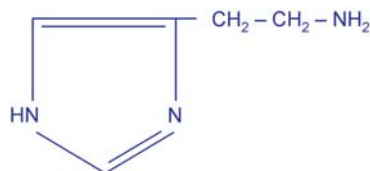
## 2. MEDIADORES VASOACTIVOS Y CONSTRICTORES DE LA MUSCULATURA LISA

### HISTAMINA

La  $\beta$ -imidazoetilamina, denominada posteriormente histamina por su amplia distribución tisular, fue sintetizada a principios del siglo XX e identificada rápidamente como uno de los principales mediadores de las reacciones alérgicas (figura 2). Se encuentra en casi todos los tejidos, pero principalmente en los pulmones, piel y tracto gastrointestinal y aunque los mastocitos y basófilos contienen la mayor parte de la histamina

del organismo, también se encuentra en el sistema nervioso central, en la mucosa gástrica, en las células epidérmicas y en los tejidos de rápido crecimiento. Es una amina vasoactiva que se produce en el aparato de Golgi de los mastocitos y basófilos por la acción de la histidina descarboxilasa sobre el aminoácido histidina. Se encuentra almacenada en los gránulos de estas células asociada, mediante enlaces iónicos, a las cadenas laterales de glicosaminoglicanos de la heparina y proteínas de la matriz celular. La histamina es liberada rápidamente cuando se produce la degranulación disociándose de la matriz solubilizada a través de un intercambio con iones sodio, y se metaboliza rápidamente ya sea por metilación o por oxidación, mediante la acción de diversos sistemas enzimáticos, produciéndose los metabolitos N-metil histamina y ácido imidazolacético que son eliminados por la orina.

Sus funciones son ejercidas mediante la interacción con tres tipos de receptores ce-



HISTAMINA

Figura 2

lulares específicos que presentan una distribución diferente en células y tejidos: los receptores H1 localizados preferentemente en la piel y músculo liso; los receptores H2 situados a nivel gástrico, pulmonar, cutáneo y en determinadas subpoblaciones de linfocitos T y los receptores H3 localizados a nivel de neuronas presinápticas.

La histamina, en función del receptor en el que actúe puede ejercer diversos efectos antagónicos. Su interacción con los receptores H1 produce una serie de efectos biológicos, tales como:

- Contracción del músculo liso bronquial, intestinal y uterino.
- Aumento de la permeabilidad vascular a nivel de las vénulas postcapilares.
- Estimulación de las terminaciones nerviosas lo que da lugar a prurito, dolor y aumento de la secreción de las glándulas mucosas.
- Estimulación de las terminaciones nerviosas vagales produciendo broncoconstricción refleja y tos.
- Aumento de los niveles celulares de GMPc.
- Aumento de la secreción de moco.
- Influye en la quimioquinesis de leucocitos.
- Puede aumentar la síntesis de prostaglandinas a nivel local (PGF<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>), prostacilinas y tromboxanos en el pulmón.

Los síntomas iniciales de la reacción alérgica se reproducen, en parte, cuando la histamina interacciona con los receptores H1.

La interacción con los receptores H2 produce:

- Aumento del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) inhibiendo la liberación de mediadores, efecto demostrado mediante la adición de histamina exógena a los basófilos.
- Aumento de la acidez gástrica y de la secreción de pepsina.
- Tiene efecto ionotrópico y cronotrópico positivo en el corazón y disminuye el umbral de fibrilación en el músculo cardíaco.
- Produce una regulación inmune negativa a través de diversos mecanismos de inhibición que incluyen la liberación de histamina de los mastocitos y basófilos, la secreción de proteínas del complemento por los monocitos, disminución de la libera-

ción de enzimas lisosomales de los neutrófilos y generación de peróxidos y superóxidos.

- Una proporción de los linfocitos T poseen receptores H2 para la histamina. En el hombre, se han encontrado linfocitos T con receptores H2 dentro de la población supresora/citotóxica. La acción de la histamina sobre estas células puede inducir su activación.

La acción conjunta sobre los receptores H1 y H2 es necesaria para inducir la máxima expresión de ciertos efectos, tales como vasodilatación (produciendo rubor, cefalea e hipotensión) y la secreción mucosa. También modulan la quimiotaxis de los eosinófilos y alteran la secreción de glicoproteínas en el moco producido por las células caliciformes y glándulas bronquiales (la interacción con el receptor H1 aumenta la viscosidad, mientras que la acción sobre el receptor H2 aumenta la cantidad).

Los receptores H3 se encuentran en las neuronas presinápticas. La interacción de la histamina con este receptor da lugar a un bucle de regulación negativa, mediante el cual la histamina inhibe su propia síntesis y liberación en las terminaciones nerviosas y, en consecuencia, inhibe la síntesis de histamina en el sistema nervioso central, pulmones y piel. El papel de la histamina en el sistema nervioso central no está todavía suficientemente establecido, pero parece estar relacionado con el estado de consciencia, el umbral del dolor, beber, la presión sanguínea y la secreción de hormonas por la hipófisis anterior.

## METABOLITOS DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO

A partir de determinados estímulos, principalmente la interacción de la IgE fijada en los receptores de alta afinidad con el antígeno en la membrana celular, pero también por la acción de estímulos inflamatorios o por la acción de citocinas, se produce la activación de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, la cual escinde la molécula de fosfolípidos de la membrana celular. El ácido araquidónico generado es un ácido graso de 20 carbonos que contiene cuatro dobles enlaces y que puede seguir dos vías metabólicas distintas dependiendo del tipo de célula activada: la vía de la lipooxigenasa y la vía de la ciclooxigenasa (figura 3).

La vía de la 5-lipooxigenasa convierte, por reacción oxidativa, el ácido araquidónico en ácido 5-hidroxiperoieicosatetraenoico

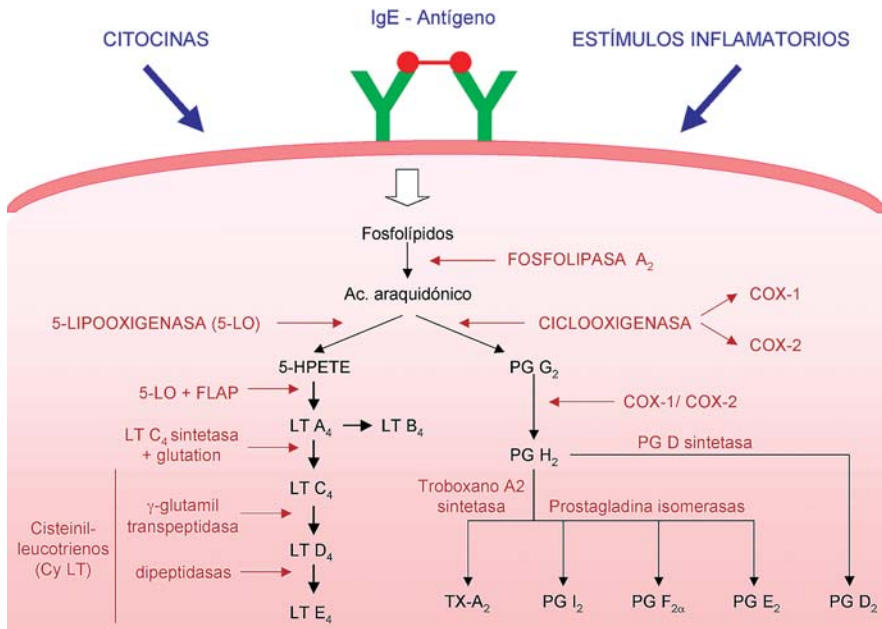


Figura 3

(5-HPETE), el cual se convierte en leucotrieno A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) por la acción de un complejo catalítico formado por la 5-lipooxigenasa y la proteína activadora de la misma (FLAP) ubicada en la membrana nuclear. El LTA<sub>4</sub> puede pasar a LTB<sub>4</sub> por hidroxilación o a LTC<sub>4</sub> por la acción de la enzima LTC<sub>4</sub> sintetasa añadiendo glutatión al LTA<sub>4</sub>. El LTC<sub>4</sub> sale al exterior de la célula y por la acción de la  $\gamma$ -glutamil transpeptidasa, que escinde el ácido glutámico, se forma LTD<sub>4</sub>. Sobre este último actúan diversas dipeptidasas, las cuales escinden la glicina de la molécula del LTD<sub>4</sub>, formandose LTE<sub>4</sub> que es el metabolito que se excreta por la orina. Los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub> contienen cisteína y por ello, conjuntamente, reciben el nombre de cisteinil leucotrienos (Cy LT).

Por lo que se refiere a sus acciones biológicas, el LTB<sub>4</sub> es un potente quimioatrayente para los neutrófilos. Los cisteinil leucotrienos (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>) presentan todos ellos las mismas acciones biológicas difiriendo entre ellos unicamente por la potencia de los mismos. LTC<sub>4</sub> y LTD<sub>4</sub> son los más potentes, induciendo contracción de la musculatura lisa, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular y secreción de moco en las vías aéreas, mientras que en la piel producen la reacción de pápula y eritema. El LTD<sub>4</sub> y el LTE<sub>4</sub> inyectados por vía intravenosa pueden causar hipotensión y disritmia cardíaca (tabla II).

Los cisteinil leucotrienos son producidos, a nivel pulmonar, por los mastocitos, los eosinófilos y los macrófagos alveolares. En la fase inmediata de la reacción alérgica el origen de los cisteinil leucotrienos es el mastocito, mientras que en la fase tardía proceden principalmente de los eosinófilos.

La vía de la ciclooxygenasa origina el metabolismo oxidativo del ácido araquidónico, dando lugar a los endoperóxidos cíclicos prostaglandina G<sub>2</sub> (PG<sub>2</sub>) y PGH<sub>2</sub>. Sobre éstos, la acción de las prostaglandinas isomerasas producen la formación de PGD<sub>2</sub> o PGE<sub>2</sub>, mientras que por reducción se produce PGF<sub>2</sub> $\alpha$  y por la acción de dos sintetasas terminales se forman PGI<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub> (TX) A<sub>2</sub>.

Aunque la ciclooxygenasa se encuentra presente en la mayoría de células del organismo, los metabolitos del ácido araquidónico producidos por esta vía por un determinado tipo de célula difiere del producido por otras células. Así, se ha observado que los mastocitos producen principalmente PGD<sub>2</sub>, las plaquetas TXA<sub>2</sub> y las células endoteliales PGI<sub>2</sub>, pudiendo ello ser debido a las distintas especificidades de las sintetasas terminales.

La PGD<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub> $\alpha$  tienen un fuerte efecto broncoconstrictor, siendo la más potente la PGD<sub>2</sub>. Posiblemente la PGD<sub>2</sub> ejerce su efecto broncoconstrictor a través de su acción directa sobre el receptor TP1, al parecer

TABLA II. Funciones biológicas de los metabolitos del ácido araquidónico en las reacciones alérgicas

**Vía de la ciclooxigenasa: prostaciclina, prostaglandinas y tromboxanos**

PGI <sub>2</sub>	Efecto antiadherente y antiagregante sobre las plaquetas. Vasodilatación pulmonar
PGD <sub>2</sub>	Broncoconstricción
PGD <sub>2</sub> /I <sub>2</sub>	Vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular. Supresión de actividad leucocitaria
PGF <sub>2</sub> α	Broncoconstricción. Vasoconstricción
PGE <sub>2</sub>	Broncodilatación. Aumento de la permeabilidad vascular Supresión de actividad linfocitaria y de los leucocitos polimorfonucleares
TxA <sub>2</sub>	Broncoconstricción Vasoconstricción Estimula la adherencia y agregación plaquetar Aumento de la adherencia de los leucocitos polimorfonucleares

**Vía de la lipooxigenasa: leucotrienos**

LTC <sub>4</sub> /D <sub>4</sub> /E <sub>4</sub>	Contracción de la musculatura lisa (bronquial y arteriolar) Broncoconstricción Aumento de la permeabilidad vascular a nivel postcapilar Aumento de la secreción de moco y electrolitos en las vías respiratorias
LTB <sub>4</sub>	Aumento de la adherencia y quimiotaxis de los leucocitos Estimulación de los neutrófilos: agregación, adherencia al endotelio vascular, liberación de enzimas y generación de superóxidos Supresión de la función de los linfocitos T Aumento de la actividad de las células NK

un receptor de contracción común para todas las prostaglandinas y troboxanos con acción broncoconstrictora, y por la acción indirecta ejercida mediante la liberación de acetilcolina por estimulación presináptica de las terminaciones nerviosas colinérgicas. La PGD<sub>2</sub> posee también un efecto vasodilatador y aumenta la permeabilidad vascular. Asimismo, tiene efecto quimioattractante para los neutrófilos. En la piel produce la reacción de pápula y eritema en las reacciones IgE mediadas.

La PGE<sub>2</sub> tiene, parcialmente, un efecto contrario al de las prostaglandinas broncoconstrictoras, pudiendo disminuir la broncoconstricción inducida por el alérgeno y disminuir la liberación de acetilcolina procedente de las fibras nerviosas de la vía aérea.

**FACTOR ACTIVADOR DE LAS PLAQUETAS (PAF)**

Generado tras una estimulación celular es un fosfolípido de bajo peso molecular derivado del glicerol a partir de la fosforilcolina que es liberada principalmente por plaquetas y mastocitos además de otros tipos ce-

lulares (basófilos, monocitos, eosinófilos, neutrófilos y macrófagos alveolares). Al actuar sobre determinadas células induce su activación (por ejemplo en las plaquetas induce la agregación plaquetaria) y también la liberación de sustancias por parte de estas. Así, en los mastocitos induce liberación de histamina, mientras que en las plaquetas induce liberación de serotonina (no en el hombre), factor plaquetario 4 (FPL4) y tromboxano B<sub>2</sub> (A<sub>2</sub>?) produciéndose como consecuencia de ello broncoconstricción, incremento de la permeabilidad vascular e incremento de la secreción de las glándulas mucosas. Ejerce también una acción quimiotáctica sobre los eosinófilos y los neutrófilos induciendo en éstos la producción de metabolitos del ácido araquidónico vía lipooxigenasa. A nivel de los linfocitos T aumenta la expresión de HLA-DR, de CD2 y disminuye la proliferación linfocitaria. Según el fenotipo que presentan, (CD4+ o CD8+), aumenta o disminuye la producción de IL-2 y aumentando la actividad helper o supresora que presentan estas células. A nivel de células NK, el PAF produce un aumento de la actividad citotóxica.

## SEROTONINA

La 5-hidroxitriptamina o serotonina se encuentra almacenada en diferentes células: sistema nervioso central, células cromafines de la mucosa gastrointestinal, en las que se encuentra en una concentración elevada, y en los gránulos tipo II de las plaquetas humanas. También se encuentra en gran concentración en los mastocitos de roedores unida a las proteínas de la matriz, pero no se ha descrito su presencia en los mastocitos humanos. La serotonina actúa sobre las células del músculo liso y del sistema nervioso. La activación de las plaquetas durante una respuesta alérgica puede dar lugar a la liberación de serotonina, la cual es un potente vasoconstrictor.

### 3. MEDIADORES INTERCELULARES Y QUIMIOTÁCTICOS

#### CITOCINAS

Las citocinas son los productos solubles sintetizados y segregados por las células y cuya misión es establecer la transmisión de señales intercelulares, induciendo la regulación celular. Ejercen su acción sobre células diana que expresan receptores específicos para ellas, pudiendo ejercer este efecto sobre células situadas en la proximidad de la célula productora (efecto paracrino) o a distancia de la misma (efecto endocrino), pu-

diendo asimismo actuar sobre la propia célula productora (efecto autocrino). Una misma citocina puede ser producida por diversas estirpes celulares así como su acción puede ejercerse sobre diferentes células que expresen la característica común de presentar receptores específicos para las mismas.

Una gran parte de los procesos inmunológicos e inflamatorios que se producen en las reacciones alérgicas son regulados por citocinas (figura 4). Las que presentan una mayor relevancia en estos procesos son las siguientes:

- *Interleucina-1* (IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ): se producen en monocitos/macrófagos, músculo liso y células endoteliales. Sus principales efectos son: co-estimulación de las células T y de las células presentadoras de antígeno; promueven la proliferación de las células B y la producción de inmunoglobulinas; intervienen en la respuesta de fase aguda del hígado; producen activación de los fagocitos y de las células epiteliales de la mucosa respiratoria. Inducen inflamación y fiebre e intervienen en la hematopoyesis.

- *IL-2*: producida por los linfocitos T, los eosinófilos, las células epiteliales de las vías respiratorias y las células NK. Induce quimiotaxis de los eosinófilos y promueve la proliferación de las células T y su expansión clonal. Incrementa las funciones de las células NK y de los linfocitos T citotóxicos, así como la proliferación de las células B y la expresión de IgG2.

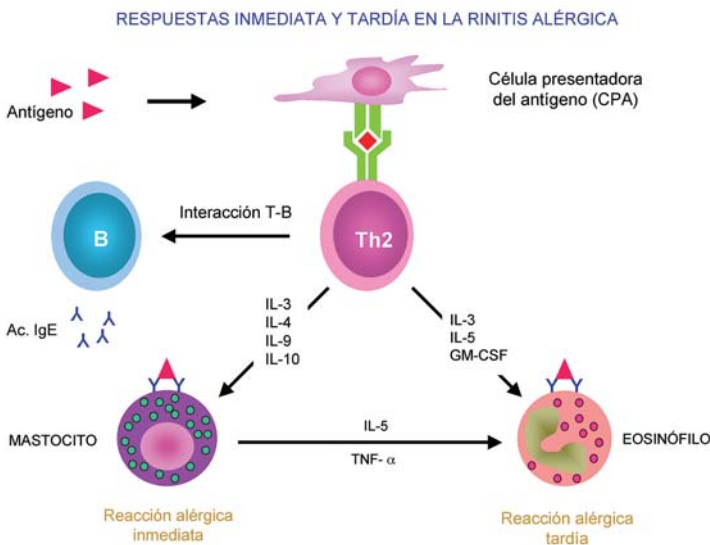


Figura 4

- *IL-3*: producida por los linfocitos T, mastocitos y eosinófilos. Su principal efecto se ejerce sobre las células madre hematopoyéticas induciendo su crecimiento y diferenciación. Por ello estimula el desarrollo de mastocitos y basófilos y la diferenciación de los granulocitos. Interviene en la supervivencia de los eosinófilos, aunque en menor medida que la *IL-5*.

- *IL-4*: las principales células productoras son las células T, mastocitos, basófilos y eosinófilos. Su función principal sobre las células T es la diferenciación de las células T helper hacia el fenotipo Th2 y sobre las células B su crecimiento y diferenciación y el cambio de isotipo hacia la producción de IgE. También actúa sobre las células endoteliales induciendo la expresión de la molécula de adhesión VCAM-1, la cual participa activamente en el paso de eosinófilos desde el espacio vascular hacia los tejidos.

- *IL-5*: su origen se encuentra en las células T, mastocitos, eosinófilos y epitelio bronquial. Participa en el crecimiento y diferenciación de los basófilos y eosinófilos. Prolonga la supervivencia de los eosinófilos inhibiendo su destrucción por apoptosis.

- *IL-6*: producida por los monocitos, macrófagos, mastocitos, eosinófilos y fibroblastos. Presenta efectos sinérgicos con la *IL-1* y con TNF; activa las células madre hematopoyéticas. Actúa sobre la diferenciación de las células T y B; interviene en la respuesta de fase aguda del hígado. Induce fiebre.

- *IL-8*: está producida por una amplia diversidad de células que incluye células T, macrófagos, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, células endoteliales, fibroblastos y células epiteliales de las vías respiratorias. Actúa como un potente quimiotrayente de neutrófilos y por ello se halla incluida dentro de la familia de las quimiocinas con la denominación CXCL8, aunque también ejerce este efecto sobre basófilos y eosinófilos. Interviene en la activación y diferenciación de los neutrófilos.

- *IL-9*: su origen se halla en las células T. Ejerce algunos efectos hematopoyéticos y timopoyéticos y aumenta el crecimiento de los mastocitos.

- *IL-10*: producida por células Th2 y células T reguladoras Tr1 (células T CD4+ CD25+), células B, monocitos y macrófagos. Su función principal es inhibir la proliferación de las células T y regular negativamente la producción de citocinas proinflamatorias. Tiene efecto quimiotáctico sobre la población de células T CD8+. Actúa favoreciendo el crecimiento y diferenciación de los mastocitos.

- *IL-12*: producida principalmente por las células presentadoras de antígeno (monocitos, macrófagos y células dendríticas), aunque también es producida por células T. Su principal efecto es favorecer la diferenciación de las células T helper hacia el fenotipo Th1 y la producción de IFN- $\gamma$ . Por ello, inhibe la diferenciación de las células T helper hacia células Th2 y de las citocinas producidas por ellas. Por los mismos motivos inhibe la producción de IgE.

- *IL-13*: producida por las células Th2 y los basófilos. Sus efectos se solapan parcialmente con los de la *IL-4*. Induce el crecimiento y diferenciación de las células B y el cambio de isotipo de los anticuerpos formados hacia IgE. Interviene en el desarrollo de las células dendríticas. Aumenta la expresión de la molécula de adhesión VCAM-1 en las células endoteliales, favoreciendo la migración de los eosinófilos.

- *IL-16*: producida por linfocitos T CD8+, mastocitos, eosinófilos y células epiteliales de la mucosa respiratoria. Tiene acción quimioattractante para células CD4+ (células T, eosinófilos y monocitos) y activa a los monocitos y a las células T CD4+.

- *IL-18*: se origina en los macrófagos y en las células epiteliales de las vías respiratorias. Participa en la diferenciación hacia el fenotipo Th1 en las células T helper y la consiguiente producción de IFN- $\gamma$ .

- *Factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos* (GM-CSF): diversas células producen este factor, tales como células T, macrófagos, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos y células epiteliales de las vías respiratorias. Interviene en la fase de prestimulación de los neutrófilos y eosinófilos y además aumentando la supervivencia de estos últimos.

- *Factor de necrosis tumoral alfa* (TNF- $\alpha$ ): producido por células T, mastocitos, monocitos, neutrófilos y células epiteliales. Tiene efectos parecidos a los que ejerce la *IL-1* y además incrementa la citotoxicidad de mastocitos y eosinófilos. Ejerce efecto quimiotáctico positivo sobre neutrófilos y monocitos y aumenta la expresión de las moléculas de adhesión.

- *Factor de crecimiento transformador beta-1* (TGF- $\beta$ 1): producido por los eosinófilos, induce la fibrosis en el remodelado de la vía aérea. Tiene acción quimioattractante sobre los monocitos, mastocitos y fibroblastos. Inhibe la función y la supervivencia de los eosinófilos creando un circuito de contrarregulación en la propia célula que lo produce.

- *Interferón gamma* (IFN- $\gamma$ ): producido por las células Th1 activadas, células NK,

macrófagos y eosinófilos. Inhibe la diferenciación y activación de las células Th2. Inhibe los efectos de la IL-4. Inhibe la diferenciación de las células B. Regula positivamente la expresión de los marcadores de activación CD69 y HLA-DR de los eosinófilos. Aumenta la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 en las células endoteliales y epiteliales. Induce la expresión de moléculas de clase II del MHC en la mayoría de células que pueden actuar como células presentadoras de antígeno

## QUIMIOCINAS

Una gran familia de moléculas, estructuralmente relacionadas y que genéricamente reciben el nombre de quimiocinas, presentan la propiedad de atraer hacia el lugar de la inflamación diversas subpoblaciones leucocitarias específicas dotadas de actividad proinflamatoria al interactuar con su respectivo receptor expresado en la superficie de dichas células, estimulando la migración de las mismas desde la sangre a los tejidos. Las quimiocinas están involucradas en los procesos de inducción y activación de moléculas de adhesión leucocitarias, establecimiento de un gradiente de concentración quimiotáctico y la inducción de enzimas proteolíticos. Por ello intervienen de manera importante en el proceso de atracción y migración de células con capacidad proinflamatoria hacia el lugar donde se desarrolla una reacción alérgica.

En los humanos se han identificado hasta ahora unas 45 quimiocinas diferentes. Todas ellas están formadas por cadenas polipeptídicas con un peso molecular entre 8 y 14 kD y poseen dos puentes disulfuro intracatenarios. Las quimiocinas se han dividido

en dos familias principales y dos familias más adicionales, atendiendo a la estructura que presentan los dos residuos de cisteína presentes en el extremo aminoterminal y que participan en la formación de los puentes disulfuro. La diferencia entre las dos familias principales consiste en que una presenta los dos residuos de cisteína separados por un aminoácido intermedio (quimiocinas CXC [CXCL1–CXCL16] o familia  $\alpha$ ), mientras que la otra presenta ambos residuos contiguos (quimiocinas CC [CCL1–CCL28] o familia  $\beta$ ). Esta división estructural se correlaciona con la separación en dos agrupaciones de los genes codificantes para cada una de ellas (cromosomas 4 y 7, respectivamente). También hay diferencias entre ambas familias al ejercer su acción sobre determinados tipos celulares. En la inflamación las quimiocinas de la familia CXC actúan principalmente sobre los neutrófilos y linfocitos, mientras que las pertenecientes a la familia CC actúan principalmente sobre monocitos, linfocitos T, eosinófilos, mastocitos y basófilos. Sin embargo hay dos quimiocinas de la familia CC que actúan como factores quimiotácticos específicos para los eosinófilos, la eotaxina (eotaxina 1) y la CK- $\beta$  10 (eotaxina 2). Ejemplos de miembros de la familia CC son la CCL2 (antes conocida como MCP-1), CCL3 (MIP-1 $\alpha$ ), CCL4 (MIP-1 $\beta$ ) y CCL5 (RANTES).

Una posterior subdivisión de la familia de quimiocinas CXC viene dada por la presencia o ausencia de la secuencia formada por ácido glutámico-leucina-arginina, conocida como motivo ELR. Las quimiocinas CXC ELR positivas son quimiotractivas para los neutrófilos, mientras que las CXC ELR negativas son inertes para los neutrófilos pero potentes quimioattractantes para los linfocitos T activados. Ejemplos de quimiocinas

TABLA III. Receptores para quimiocinas CC

Receptor	Quimiocinas	Expresión celular
CXCR1	IL-8, GCP-2	Neutrófilos
CXCR2	IL-8, MGSA/gro $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , ENA-78, PBP, NAP-2	Neutrófilos
CXCR3	IP-10, Mig	Linfocitos T (Th1>Th2)
CXCR4	SDF-1	Linfocitos T y B, monocitos, neutrófilos
CXCR5	BLC/BCA-1	infocitos B, linfocitos T

**GCP-2:** Granulocyte chemotactic protein-2; **IL-8:** Interleukin-8; **MGSA/gro  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ :** Melanocyte growth stimulating activity; **Gro:** Growth related oncogen; **ENA-78:** epidermal cell derived neutrophil chemotactic activity; **PBP:** platelet basic protein; **NAP-2:** Neutrophil activator peptide-2; **IP-10:** IFN- $\gamma$ -inducible protein 10; **SDF-1:** Stromal cell-derived factor 1; **BLC:** B lymphocyte chemokine.

TABLA IV. Receptores para quimiocinas CC

Receptor	Quimiocinas	Expresión celular
CCR1	MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MPC-2, -3, -4	Linfocitos T, monocitos, eosinófilos, basófilos, neutrófilos, mastocitos, células NK
CCR2	MPC-1, -2, -3, -4, -5	Linfocitos T, linfocitos B, monocitos, basófilos, células NK
CCR3	RANTES, eotaxina-1, -2, MCP-2, -3, -4	Linfocitos T (Th2>Th1), eosinófilos, mastocitos, basófilos
CCR4	MIP-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , RANTES, TARC	Linfocitos T (Th2>Th1), mastocitos, células NK
CCR5	MIP-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , RANTES	Linfocitos T (Th1>Th2), linfocitos B, monocitos, mastocitos
CCR6	LARC/ MIP-3 $\alpha$	Linfocitos T, linfocitos B
CCR7	ELC	Linfocitos T, linfocitos B
CCR8	I 309	Linfocitos T (Th2>Th1), linfocitos B, monocitos

**MIP:** Macrophage inflammatory protein; **RANTES:** acrónimo de Regulated upon Activation Normal T cell Expressed and Secreted; **MCP:** Monocyte chemotactic protein; **TARC:** Thymus and activation-regulated chemokine; **LARC:** Liver and activation-regulated chemokine; **ELC:** Epstein-Barr virus-ligand chemokine.

CXC con motivo ELR son la CXCL8 (también denominada IL-8) y la CXCL10 (anteriormente conocida como IP-10).

Hay dos quimiocinas adicionales que no siguen la configuración CC o CXC. Una es la linfotactina caracterizada por presentar un único residuo de cisteína (C [XCL1]), cuyo gen se encuentra en el cromosoma 1, y otra es la fractalkina que presenta los dos residuos de cisteína separados por tres aminoácidos (CX3C [CX3CL1]). Ambas quimiocinas estimulan la migración de células mononucleares inflamatorias.

Las quimiocinas interactúan con las células que expresan receptores para las mismas, los cuales se pueden agrupar también en cuatro familias basándose en los ligandos que se unen a ellos: receptores de quimiocinas CC (CCR1 – CCR11), receptores de quimiocinas CXC (CXCR1 – CXCR6), receptor para la quimiocina C (XCR1) y receptor para la quimiocina CX3C (CX3CR1). Dichos receptores se expresan en células leucocitarias, siendo las células T las que exhiben un mayor número de receptores. Algunos receptores se expresan principalmente en células T con fenotipo Th1, tales como CCR5 y CXCR3, mientras que otros se expresan en linfocitos Th2, como CCR3, CCR4 y CCR8. Su diferente expresión celular determina el tipo de células que responden a la acción de una determinada quimiocina, aunque los receptores para quimiocinas pertenecientes a un determinado subgrupo (CC o CXC) presentan especificidades que se solapan parcialmente entre sí (tablas III y IV). Todos los receptores de qui-

miocinas presentan una estructura común formada por siete dominios transmembrana de hélice  $\alpha$  (figura 5), ocupando la quimiocina el surco o cavidad formado por el extremo N-terminal de cada una de las hélices  $\alpha$ . La interacción entre la quimiocina y su receptor da lugar a la activación de proteínas unidas al trifosfato de guanosina (GTP) (proteínas G), las cuales actúan sobre diversos enzimas que estimulan el movimiento celular.

La secreción de quimiocinas de diverso origen celular puede ser estimulada por la acción de determinadas citocinas. Así, por ejemplo, los monocitos bajo el estímulo de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-3 y GM-CSF aumentan la secreción de IL-8, Gro- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , MCP-1, MCP-2 y MIP-1 $\alpha$ ; los neutrófilos por la acción de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF y la fibronectina de adhesión, son estimulados para la secreción de IL-8, Gro- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  y MIP-1 $\alpha$ ; las células epiteliales también aumentan la producción de IL-8, Gro- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$ , MIP-1 $\alpha$ , ENA-78, MCP-1 y RANTES por la acción de IL-1, TNF- $\alpha$  y por el virus respiratorio sincitial y los eosinófilos aumentan su producción de IL-8 por la acción de RANTES o PAF, éste último previa estimulación con el GM-CSF.

El papel fisiológico de las quimiocinas consiste, además de regular el tráfico linfocitario y de otros leucocitos en los tejidos linfoides periféricos, en su participación en el desarrollo de diversos órganos. Experiencias realizadas en ratones han puesto de manifiesto que la ausencia congénita del receptor CXCR4 da lugar a anomalías en la

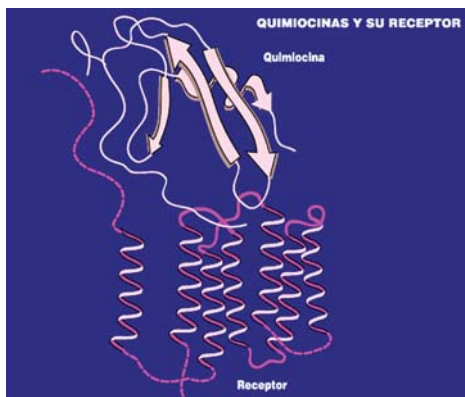


Figura 5

linfopoyesis y en la angiogénesis acompañados de graves alteraciones en el desarrollo del corazón y del cerebelo.

Algunos receptores de quimiocinas tienen también una especial importancia en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), habiéndose demostrado que los receptores CXCR4 y CCR5 actúan como co-receptores junto con el CD4 para el VIH en los linfocitos T CD4+.

## MOLÉCULAS DE ADHESIÓN

Son glicoproteínas expresadas en la superficie celular que permiten el contacto célula-célula y de las células con la matriz extracelular. Fisiológicamente participan en procesos muy diversos, tales como en la embriogénesis, el crecimiento y reparación tisular, en la cicatrización de heridas y en las reacciones inmunológicas. Participan también en diversos mecanismos inmunológicos, como la maduración y selección de células inmunocompetentes a nivel de los precursores de linfocitos T intratímicos y en la activación celular. Sin embargo, desde el punto de vista de las reacciones alérgicas interesa principalmente su capacidad para inducir la migración y localización de células en determinados tejidos en el curso de procesos inflamatorios a través de su capacidad para producir la adhesión de los leucitos circulantes al endotelio vascular y a la matriz extracelular.

La expresión de moléculas de adhesión puede estar limitada a determinados tipos de células o por el contrario ser ubicua y, además, su expresión puede ser constitutiva de la célula o bien puede ser inducida y/o regulada por citocinas. Las formas solubles de las moléculas de adhesión pueden actuar como sustancias reguladoras.

La reacción inflamatoria que se produce en las enfermedades alérgicas se caracteriza por el acúmulo de una amplia diversidad de células en el lugar donde se produce la reacción, contribuyendo al incremento de la inflamación y que incluyen mastocitos, basófilos, células T y B, eosinófilos y neutrófilos. Para que ello ocurra es necesario el paso de estas células desde el espacio vascular hacia el tejido afectado, a excepción de los mastocitos que migran desde los tejidos circundantes. La migración celular puede realizarse gracias al establecimiento de gradientes de concentración de factores quimiotácticos y a la expresión en las células endoteliales de moléculas de adhesión y sus ligandos respectivos expresados por las células que deben realizar la migración.

Las moléculas de adhesión se clasifican en cuatro grandes grupos, atendiendo a las características estructurales de las cadenas proteicas que las conforman: superfamilia de las inmunoglobulinas, familia de las integrinas, familia de las selectinas y caderinas. En el caso de la inflamación alérgica interesan los tres primeros grupos (tabla V), ya que las caderinas están involucradas en los procesos de reparación tisular y no intervienen en las reacciones alérgicas.

La migración celular consta de cuatro etapas diferenciadas. La primera consiste en la circulación marginal del leucocito circulante y su rodamiento por la superficie de la célula endotelial. Esta primera etapa se produce por la interacción de carbohidratos y selectinas, siendo ésta última las moléculas de adhesión expresadas más precozmente. En la segunda etapa se produce la detención del leucocito sobre la superficie de la célula endotelial, la cual va seguida por la adhesión firme del leucocito, para llegar a la última fase o fase de migración, en la cual el leucocito atraviesa el endotelio vascular. Estas etapas sucesivas suponen la activación del leucocito, la cual puede ser debida a la acción de factores quimiotácticos u otros factores activadores, o también puede ser debida a su interacción con las moléculas de adhesión de las células endoteliales activadas. Diversas citocinas intervienen en la regulación positiva de las moléculas de adhesión (tabla VI).

Dentro de la diversidad de las moléculas de adhesión, algunas de ellas revisten especial importancia. El VCAM-1 aumenta la adhesión de eosinófilos, basófilos y neutrófilos. El ligando de la molécula VCAM-1 es la VL-4 y esta última es expresada por los eosinófilos y basófilos, pero no por los neutrófilos.

TABLA V. Clasificación de las moléculas de adhesión.

A – Superfamilia de las inmunoglobulinas		
LFA-2	(CD2)	( <i>Lymphocyte function-associated antigen-2</i> )
LFA-3	(CD58)	( <i>Lymphocyte function-associated antigen-3</i> )
ICAM-1	(CD54)	( <i>Intercellular adhesion molecule-1</i> )
ICAM-2	(CD102)	( <i>Intercellular adhesion molecule-2</i> )
ICAM-3	(CD50)	( <i>Intercellular adhesion molecule-3</i> )
VCAM-1	(CD106)	( <i>Vascular cell adhesion molecule-1</i> )
PECAM-1	(CD31)	( <i>Platelet endothelial cell adhesion molecule-1</i> )
B – Familia de las integrinas		
1. Grupo b <sub>1</sub>		
a <sub>1</sub> b <sub>1</sub> (CD49a/CD29)	(VLA-1)	( <i>Very late activation antigen-1</i> )
a <sub>2</sub> b <sub>1</sub> (CD49b/CD29)	(VLA-2)	( <i>Very late activation antigen-2</i> )
a <sub>3</sub> b <sub>1</sub> (CD49c/CD29)	(VLA-3)	( <i>Very late activation antigen-3</i> )
a <sub>4</sub> b <sub>1</sub> (CD49d/CD29)	(VLA-4)	( <i>Very late activation antigen-4</i> )
a <sub>5</sub> b <sub>1</sub> (CD49e/CD29)	(VLA-5)	( <i>Very late activation antigen-5</i> )
a <sub>6</sub> b <sub>1</sub> (CD49f/CD29)	(VLA-6)	( <i>Very late activation antigen-6</i> )
a <sub>7</sub> b <sub>1</sub>	(VLA-7)	( <i>Very late activation antigen-7</i> )
2. Grupo b <sub>2</sub>		
a <sub>1</sub> b <sub>2</sub> (CD11a/CD18)	(LFA-1)	( <i>Lymphocyte function-associated antigen-1</i> )
a <sub>x</sub> b <sub>2</sub> (CD11b/CD18)	(Mac-1)	( <i>Macrophage antigen-1</i> )
a <sub>x</sub> b <sub>2</sub> (CD11c/CD18)	(p150/95)	
3. Grupo b <sub>3</sub>		
a <sub>v</sub> b <sub>3</sub> (CD51/CD61)	(VNR)	( <i>Vitronectin receptor</i> )
a <sub>1b</sub> b <sub>3</sub> (CD41/CD61)		( <i>Platelet gpIIb/IIIa</i> )
a <sub>r</sub> b <sub>3</sub>	(LRI)	( <i>Leucocyte response integrin</i> )
4. Grupo b <sub>4</sub> -b <sub>8</sub>		
a <sub>c</sub> b <sub>4</sub> (CD49f/CD104)		
a <sub>v</sub> b <sub>5</sub>		
a <sub>v</sub> b <sub>6</sub>		
a <sub>v</sub> b <sub>7</sub>		
a <sub>4</sub> b <sub>7</sub> (LPALM-1)		( <i>Lymphocyte Peyer's patch HEV adhesion molecule</i> )
C – Familia de las selectinas		
E-selectina (CD62E)	(ELAM-1)	( <i>Endothelial leukocyte adhesion molecule-1</i> )
L-selectina (CD62L)	(LAM-1)	( <i>Leukocyte adhesion molecule-1</i> )
P-selectina (CD62P)	(GMP-140)	( <i>Granule membrane protein</i> )

Se ha observado que la IL-4 induce selectivamente la expresión de VCAM-1 en las células endoteliales. Otra molécula de especial importancia es ICAM-1, cuyo ligando es el LFA-1. El ICAM-1 es expresado por las células endoteliales y epiteliales, mientras que LFA-1 es expresado por los leucocitos circulantes.

#### 4. MEDIADORES ENZIMÁTICOS

##### PROTEASAS NEUTRAS

Son enzimas proteolíticas que se encuentran en altas concentraciones a nivel de los gránulos de los mastocitos. En los mastocitos humanos, principalmente los pulmonares, cutáneos y gastrointestinales, la proteasa neutra más abundante es la triptasa

la cual forma un complejo estable con los proteoglicanos de la heparina que se encuentran en el mismo gránulo. Tiene una actividad parecida a la tripsina, aunque su función fisiológica todavía no está bien establecida y no es inhibida por la  $\alpha$ 1-antitripsina tal como ocurre con la tripsina. *In vitro* puede colaborar en la generación de la anafilatoxina C3a a partir del C3.

La quimasa humana almacenada principalmente en los gránulos de los mastocitos del tejido conectivo es una endopeptidasa de serina que al igual que otras enzimas con especificidad quimiotróptica cataliza el paso de angiotensina I a angiotensina II.

Tanto la triptasa como la quimasa pueden asociarse a otras proteasas neutras. Así en los mastocitos de rata se ha identificado la carboxipeptidasa A asociada a la quimasa, mientras que en los mastocitos humanos

TABLA VI. Inducción de la expresión de moléculas de adhesión.

Mediador	Molécula de adhesión	Células
Histamina	P-selectina	Células endoteliales, plaquetas
PAF	CD18	Eosinófilos
Peróxido de hidrógeno	Mac-1	Neutrófilos
LTC4, LTD4	?	Neutrófilos
IL-1, TNF- $\alpha$	VCAM-1, ICAM-1	Células endoteliales
	E-selectina	Células endoteliales
	L-selectina	Neutrófilos
IL-2	ICAM-1	Linfocitos
IL-3	CD18	Basófilos, monocitos
IL-4	ICAM-1	Mastocitos
	VCAM-1	Células endoteliales
IL-5	CD11/CD18	Eosinófilos
IL-6	CD18, CD11b, CD11c, ICAM-1	Células promonocíticas
IL-7	CD3	Linfocitos T
	ICAM-1	Linfocitos
IL-8	Mac-1, p150,95	Linfocitos polimorfonucleares
IFN- $\gamma$	ICAM-1, E-selectina	Células endoteliales
GM-CSF	CD11b	Granulocitos
	CD18	Células endoteliales

se ha identificado carboxipeptidasa B asociada a la triptasa.

#### HIDROLASAS ÁCIDAS

Los gránulos de los mastocitos contienen diversas hidrolasas ácidas las cuales son liberadas durante la activación del mastocito, principalmente  $\beta$ -hexosaminidasa,  $\beta$ -glucuronidasa,  $\beta$ -D-galactosidasa y arilsulfatasa, las cuales muestran su actividad óptima a pH ácido, condición que se produce en la mayoría de procesos inflamatorios. Sin embargo, el papel que pueden jugar estas hidrolasas en las reacciones inflamatorias humanas es desconocido, pero se ha propuesto que su función podría estar en relación con la degradación lisosómica de partículas.

#### ENZIMAS OXIDATIVAS

Aunque los mastocitos contienen superóxido dismutasa y peroxidasa, la importancia de estas enzimas en los mastocitos humanos no está elucidada.

#### 5. PROTEOGLICANOS

Constituidos por un núcleo proteico central y cadenas colaterales de carbohidratos forman el núcleo de los gránulos de los mastocitos. El más importante de ellos en los mastocitos humanos es la heparina, mien-

tras que en los mastocitos de rata es el condroitinsulfato.

La heparina al ser muy ácida e hidrofóbica tiene la propiedad de inactivar otros mediadores preformados almacenados. Tal es el caso de la histamina, de la quimasa o de la carboxipeptidasa B. Una vez en contacto con el medio exterior, estas dos últimas permanecen unidas a la heparina, mientras que la histamina se libera rápidamente.

#### 6. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. *Immunoglobuline E and mast cell/basophil mediated immune reactions*. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, ed. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991; 283-97.
2. COSTA JJ, GALLI SJ. *Mast cells and basophils*. En: Rich RR, ed. Clinical Immunology. Principles and Practice. St. Louis, Missouri: Mosby, 1996; 408-30.
3. CAPRON M, LAMKHOUEB B, ALDEBERT D, GOUNNI AS, DUBOST A, DELAPORTE E, CAPRON A. *Eosinophils: Functional aspects*. En: Johansson SGO, ed. *Progress in Allergy and Clinical Immunology*. Proceedings of the Xvth International Congress of Allergology and Clinical Immunology and the 1994 Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Stockholm. Germany: Hogrefe & Huber Publishers, 1995; 3: 26-9.
4. LORDAN J.L., HELLEWELL P.G.: *Citocinas quimocinas y moléculas de adhesión*. En: Holgate S.T., Church M.K., Lichtenstein L.M., ed. Allergy. Mosby International.