

Regulación de la respuesta inflamatoria dependiente de citocinas

Regulation of the inflammatory response dependent on cytokines

Virgen Yaneisy Gross Ochoa¹ <https://orcid.org/0000-0002-4618-1877>

Diana Esperanza Monet Álvarez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0996-874X>

Julia Tamara Álvarez Cortés² <https://orcid.org/0000-0002-4721-7747>

¹Facultad de Ciencias Médicas No. 1, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

²Policlínico Docente Ramón López Peña. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: esperanza71199@icloud.com

RESUMEN

Las citocinas son hormonas proteicas que permiten la comunicación intercelular, estimulan la activación de receptores de membrana específicos, poseen funciones de diferenciación celular y proliferación, participan en la quimiotaxis, así como en el crecimiento y la modulación de la secreción de inmunoglobulinas; no obstante, su acción principal está dada por la regulación del mecanismo de la inflamación. Las principales citocinas encargadas de esto son las interleucinas 1, 8, 12 y 16; además del factor de necrosis tumoral alfa e interferones, todas ellas proinflamatorias. Las interleucinas 6 y 12 también actúan en la inmunidad específica.

Palabras clave: citocinas; inflamación; inmunidad.

ABSTRACT

Cytokines are protein hormones that allow the intercellular communication, stimulate the activation of specific membrane receptors, have cell differentiation functions and proliferation, participate in the chemotaxis, as well as in the growth and modulation of immunoglobulin secretion; nevertheless, their main action is given by the regulation of

the inflammation mechanism. The main cytokines in charge of this are interleukins 1, 8, 12 and 16, besides the tumor necrosis factor alpha and interferons, all of them proinflammatory. Interleukins 6 and 12 also act in the specific immunity.

Keywords: cytokines; inflammation; immunity.

Recibido: 23/01/2023

Aprobado: 10/05/2023

Introducción

La inflamación —término comúnmente conocido— en ocasiones se considera como un síntoma o factor de riesgo de una enfermedad, como la respuesta del organismo a una lesión, el efecto secundario de un medicamento o, inclusive, de una clase de medicamentos conocidos como antiinflamatorios; pero ¿qué es exactamente una inflamación?⁽¹⁾

Para empezar, la inflamación es una respuesta inmunitaria ante agresiones tanto exógenas como endógenas, ante un daño en el organismo que puede ser causado por agentes de distinta naturaleza, ya sean mecánicos (un golpe o una fractura), infecciosos (alguna bacteria o virus), químicos (por contacto con alguna sustancia agresiva), entre otros; por lo que se considera una de las maneras en las que el cuerpo reacciona contra una infección, lesión u otras afecciones médicas. En este proceso, con numerosos efectos locales y sistémicos, influyen las respuestas inmunitarias innata y adquirida.^(2,3)

Una de sus descripciones clásicas fue postulada por el filósofo griego del siglo II, Celso, quien planteó sus 4 signos principales: tumefacción, rubor, calor y dolor. Al respecto, el patólogo prusiano del siglo XIX Rudolf Ludwig Karl Virchow completó dicha descripción con un quinto signo: la impotencia funcional, que es más conocida en la medicina como los signos de Virchow.

En 1793, John Hunter, cirujano escocés, destacó: "... la inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica que produce un efecto saludable en el

organismo en que tiene lugar". Muchos otros, con el paso de la historia, contribuyeron a la comprensión de este fenómeno (sus causas, mecanismos y efectos), entre ellos sobresalen el patólogo alemán Julius Friedrich Cohnheim, el biólogo ruso Iliá Ilich Méchnikov y el médico inglés Sir Thomas Lewis; todos del siglo XIX.⁽⁴⁾

Ahora bien, la inflamación puede clasificarse según el tiempo en que se prolonga, el daño que ocasiona, así como los efectores involucrados en su génesis. Se clasifica como aguda o crónica según el tiempo de evolución, aunque, en ocasiones, los patrones convencionales no detectan un suceso previo. En el proceso inflamatorio se modifican las funciones de la mayor parte de los sistemas de órganos. En ciertos tipos de inflamación, dicho proceso es originado y perpetuado por la respuesta adaptativa.⁽³⁾

Desarrollo

La inflamación constituye una respuesta del organismo para mantener la homeostasia; sin embargo, es uno de los principales motivos de consulta en todo el mundo, que erróneamente siempre se considera como una entidad aislada y patológica, pero en realidad es un proceso dinámico, sistémico, multifactorial y complejo donde existen factores condicionantes, como el ambiente de citocinas, que es uno de los principales. Por estas razones constituye un reto aclarar los elementos que causan la inflamación, así como los cambios tisulares que generan un cuadro inflamatorio.

Entre las moléculas que conducen a la inflamación se encuentran: citocinas, inmunoglobulinas, moléculas de adhesión celular (MACs), sustancias vasoactivas, metabolitos lipídicos, selectinas, integrinas y sus ligandos, además de los sistemas de las cininas, coagulación, complemento y fibrinolítico. De las moléculas antes mencionadas, algunas pueden desempeñar una función antiinflamatoria. Por otro lado, en dicho proceso participan células inmunitarias, tales como los neutrófilos, los mastocitos, los macrófagos y las del endotelio vascular, pero también los linfocitos T. Las principales moléculas que intervienen son las citocinas, entre las cuales figuran: TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-10, IL-6, TGF- β .⁽³⁾

Las citocinas son hormonas proteicas que pueden ser producidas tanto en la inmunidad innata como en la adquirida. En la respuesta inmunitaria innata dichas hormonas se originan principalmente por los fagocitos mononucleares, por lo que se conocen como monoquinas; en tanto, las linfoquinas son las citocinas producidas por los linfocitos T activados en la respuesta inmunitaria adquirida. En ambas fases, estas moléculas son secretadas con la finalidad de mediar y regular las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Cabe señalar que la secreción de citocinas es un proceso breve y autolimitado; la expresión de muchos de sus receptores está regulada por señales específicas.^(4,5,6)

Una función crucial desempeña, entonces, un grupo de moléculas encargadas de llevar a la normalidad la respuesta defensiva, las citocinas antiinflamatorias. Este mecanismo garantiza, luego de un tiempo determinado de establecida, la respuesta inmunitaria y coincide con otras vías de señalización, como la de disminuir la activación de los receptores de tipo Toll y que sean activados los linfocitos T-helper 2, productores de las interleucinas (ILs) 10, 13, 24 y 42, donde destaca la primera (IL-10), cuyas principales actividades *in vitro* incluyen la supresión de la activación de macrófagos y de la producción del factor de necrosis tumoral gamma (TNF- γ), IL-1, IL-6 e IL-8 (patrón proinflamatorio).^(7,8)

Cabe resaltar que existe otra citocina poderosamente antiinflamatoria: el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el cual actúa sobre muchas células diana. Esta interleucina es muy importante en la regulación y su actividad incrementada induce consecuencias indeseables de la respuesta inmunitaria, tales como la fibrosis, la angiogénesis y la inmunosupresión en el cáncer.^(3,8)

La inflamación y la regulación dependiente de citocinas están presentes en un sinnúmero de enfermedades y muy representadas en la COVID-19, cuyo alcance y magnitud han sido asombrosos. Se conoce que el SARS-CoV-2 es capaz de activar al sistema inmunitario, dando lugar a una respuesta inflamatoria sistémica no controlada, que resulta de la producción y secreción por células inmunoefectoras de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias y quimioquinas. Esta “tormenta de citocinas” es clave en la fisiopatología del daño pulmonar, la inestabilidad hemodinámica, la insuficiencia multiorgánica y la letalidad observada en estos pacientes.⁽⁹⁾

Conocer la función de las citocinas en la inflamación es esencial para comprender la expresión concreta de diversas afecciones con base inflamatoria, lo cual puede significar un punto de giro significativo en la atención a los pacientes con aterosclerosis, enfermedades de Parkinson y Alzheimer, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, envejecimiento prematuro, oncoproliferación y síndrome metabólico, pero también con enfermedades infectocontagiosas como la COVID-19.

Conclusiones

Las citocinas son moléculas de señalización responsables de la comunicación intercelular, que inducen la activación de receptores específicos de membrana y presentan funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento, así como modulación de la secreción de anticuerpos; sin embargo, su acción fundamental versa en la regulación del proceso inflamatorio, por lo que existen citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias.

Referencias bibliográficas

1. Porter D. Inflammation. American Academy of Ophthalmology; 2020 [citado 03/01/2022] Disponible en: <https://www.aao.org/salud-ocular/sintomas/inflamacion>
2. Inflamación: tipos y patologías asociadas. Mi sistema immune; 2019 [citado 03/01/2022] Disponible en: <https://www.misistemaimmune.es/enfermedades-sistema-immunitario/inflamatorias/inflamacion-tipos-y-patologias-asociadas>
3. González Costa M, Padrón González AA. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. Rev Habanera Cienc Méd. 2019;18(1):30-44.
4. Pérez Martín OG, Vega García IG. Inmunología en el humano sano. La Habana: ECIMED; 2017 [citado 03/01/2022]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/inmunologia_humano_sano/inmunologia_humano_completo.pdf

5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Inmunología celular y molecular. 10 ed. Madrid: Elsevier; 2022.
6. Owen JA, Punt J, Stranford SA. KUBY Inmunología. 8 ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2020.
7. Abbas AK, Lichtman AH. Innate immunity. In: Basic Immunology: functions and disorders of the immune system. 6 ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2019.
8. Rackov G, Hernández Jiménez E, Shokri R, Carmona Rodríguez L, Mañes S, Álvarez Mon M, et al. P21 mediates macrophage reprogramming through regulation of p50/p50-NF- κ B and IFN- β . J Clin Invest. 2016 [citado 03/01/2022];126(8):3089-103. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/83404>
9. Monet Álvarez DE, Gross Ochoa VY, Álvarez Cortés JT. COVID-19 desde la perspectiva de la psiconeuroinmunoendocrinología. An Acad Cienc Cuba. 2022 [citado 03/01/2022];12(1):e1158. Disponible en: <https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/1158/1274>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Virgen Yaneisy Gross Ochoa: Conceptualización, curación de datos, investigación, administración del proyecto, redacción-borrador original (40 %).

Diana Esperanza Monet Álvarez: Conceptualización, visualización, redacción-revisión y edición (30 %).

Julia Tamara Álvarez Cortés: Investigación, administración del proyecto, redacción-revisión y edición (30 %).

