

Interleucinas, ¿para que?

M. Abel Morales Díaz*

Introducción

El término interleucina (entre leucocitos) se refiere a la existencia de factores solubles producidos por ciertos leucocitos, con capacidad de regular ciertos aspectos de la respuesta inmune y de la amplificación humoral. Inicialmente fueron descritos una gran cantidad de factores estimulantes, que con el tiempo fueron disminuyendo, al darse cuenta que un factor, podía tener varios nombres denotando sus diferentes acciones así actualmente se han descrito dos factores con este tipo de propiedades denominados interleucina I (IL-I) e interleucina II (IL-II), y todavía no bien descrita una tercera interleucina, esto es lo que se describe, además de algunas de sus propiedades, sus probables patologías y un futuro rol terapéutico.

Interleucinas. Antecedentes históricos

Al intentarse analizar algunos aspectos de inmunorregulación en la década de los sesentas, se pudo esclarecer que existían tres células que jugaban un papel primordial en la respuesta inmune; el macrófago y los linfocitos T y B; aunque solamente se pudo empezar a profundizar en sus complejas interrelaciones a finales de esa década, cuando Dutton y Mishel en 1969 desarrollaron una serie de sistemas de estudio *in vitro*, con los cuales se pudo establecer la importancia de cada uno de estos elementos, y además se establece la existencia de factores solubles liberados

* Departamento de Histología, Facultad de Medicina, UNAM.

al medio por los cuales las células podían interactuar, así se dominó linfocinas a los factores solubles producidos por los linfocitos y monocinas a los producidos por los macrófagos. En el transcurso de estas investigaciones, se observó que se podían obtener estos factores si a un cultivo de linfocitos se le estimulaba antigénicamente o con los mitógenos fitohemaglutinina (PHA) y con concanavalina A (Con A), así se podían aislar de los sobrenadantes del cultivo estos factores, así como también un cultivo de macrófagos podían ser estimulados con lipopolisacáridos bacterianos (LPS). Para probar que existían estos factores solubles y que podían interactuar con células extrañas a las productoras, Marbrook diseñó un medio de cultivo consistente en dos cámaras separadas por una membrana de nucleoporo, permitiendo que cualquier factor soluble pudiera pasar, no así las células; de un lado de la cámara puso células adherentes (macrófagos) y del otro células T, demostrando así que los macrófagos liberan un factor que activa a los linfocitos T bajo estimulación antigénica.

En 1979, en Suiza se efectúa el Segundo Taller Internacional de Linfocinas, llegando a un acuerdo acerca de dos factores de activación linfocítica que aumentan su actividad en presencia de PHA y ConA, diferenciables biológica y bioquímicamente, adoptando el nombre de interleucinas¹. De estos factores se han descrito dos y se duda de un tercero.

Interleucina-I.

En 1972, Gery y Waksman^{2,3} describen un factor producido por macrófagos en cultivo, que aumenta la respuesta de células T a mitógenos, el cual sólo era producido con macrófagos estimulados, denominándolo factor activador de linfocitos (AF). Dos años más tarde, Gery⁴ define algunas propiedades bioquímicas del 4AF. En 1973, Watson⁵ informó que sobre la producción de anticuerpos exis-

tían dos factores los cuales producían una respuesta sobre los linfocitos B, aún en ausencia de células T denominándolos factor de reemplazo de células T (TRF), los cuales se aislaron de linfocitos T estimulados con ConA y de células adherentes estimuladas con LPS. Ya preparado el camino, Rosenstreich postula (y comprueba) que en ausencia de macrófagos, los linfocitos no se activan aún en presencia de mitógenos⁶. Unanue y Calderón en 1976⁷ demuestran que el LAF es el responsable de la activación de las células T y que éste es producto de macrófagos. Más tarde Unanue y Kiely demuestran que el LAF no se encuentra como reserva intracelular, sino que se produce en el momento de la activación antigénica⁸. Mizel logra la caracterización bioquímica del LAF, coincidiendo en gran parte con Gery, concluyendo que es una proteína que pesa entre 12-15 KD, con un rango de estabilidad de pH entre 3-11; es estable a temperaturas entre -70 a 56°C; destruida con quimiotripsina y pronasa; con actividad biológica a concentraciones por arriba de 10⁻¹⁰M.

En 1979, Mizel y Rosenstreich¹⁰ comunican que en la línea de macrófagos P388D1 se puede encontrar una reserva intracelular de LAF. Con todos estos avances, en Suiza 1979¹ se sugiere unificar criterios para una misma sustancia conocida como; LAF; HP-1 (pico 1 cooperador); BAF (factor activador de células B); TRFM (factor de reemplazo de linfocitos T derivados de células adherentes); DF (factor de diferenciación de células B), como un único factor conocido como Interleucina-I (IL-1). Actualmente existe una gran serie de comunicaciones acerca de las acciones de IL-1; Giri¹² encuentra que la IL-1 aumenta la respuesta de Ac a un antígeno (Ag), sin que exista un aumento concomitante de linfocitos cooperadores, teniendo así una acción directa la IL-1 sobre estas células. En 1982, Oppenheim y Gery¹³ realizan una revisión de las acciones de la IL-1 extraimunológicas, de las cuales las más importantes fueron:

1). Producción de prostaglandinas y tromboxanos en el centro termorregulador hipotalámico, por acción de la IL-1 dando como

consecuencia que el "pirogeno endogeno" seguramente corresponda a la IL-1.

2). La IL-1 promueve la producción por los hepatocitos de proteínas encontradas en estados agudos como Proteínas C reactiva, fibrinógeno y amiloide sérico.

3). En sitios de reparación celular promueve la proliferación de fibroblastos, con secreción de colagenasas y prostanoides.

En 1983, se describe un factor producido por las células de Langerhans epidérmicas denominado factor activador de timocitos derivados de células epidérmicas (ETAf)¹⁴, muy parecido a la IL-1, posteriormente comprobada su identidad como IL-1¹⁵.

Interleucina-2.

Antes de 1972 se sabía que era necesario la presencia de la célula T para que se llevara a cabo la respuesta inmune, pues sin ésta, la respuesta no se producía. Gorzinsky y col¹⁶, encontraron que si a un cultivo de linfocitos se añadía sobrenadante de cultivo de linfocitos T (LT) mas el Ag, se producía una respuesta en cultivos exentos de LT.

Algo después se describe el AET ó factor de efecto alogénico, el cual puede en presencia de Ag transformar a linfocitos B (LB) en células plasmáticas, éste factor se aísla de un cultivo de linfocitos alógenos¹⁷.

Katz¹⁸ define algunas propiedades de este factor alógeno y analiza tanto el factor murino como el humano, el factor humano era una glucoproteína con un peso de 12-20 KD, con una gran sensibilidad a proteasas (tripsina, quimotripsina y leuaminopeptidasa), que este factor es inactivado a temperaturas de 70°C por 15 min, estable en urea 6, y con un rango de pH de 2.2 a 10.

En 1976 Morgan y col¹⁹ mantienen por 9 meses un cultivo de LT originario de médula ósea, lo único que aplica al cultivo es un sobrenadante de cultivo de LT estimulados con PHA. Los LT en crecimiento mantenían una dependencia total del sobrenadante para crecer, por lo que se denominó como factor de crecimiento de células T (TCGF).

Warner²⁰ describe que los LT murinos cito-

tóxicos se pueden estimular con sobrenadantes de cultivos linfocíticos estimulados por ConA, desarrollándose preferentemente los LT con marcadores celulares Lyt 2,3 +. El autor denominó a este fenómeno factor inductor de LT citotóxicos secundarios (SCIF). Por esa misma época, Shaw²¹ describe un factor coestimulante (TSF) producido por LT, en cultivo estimulado por mitógenos que podía estimular el crecimiento de LT con PHA, además éste factor estimulaba a células de ratas atímicas.

Todos estos factores después de su purificación, mostraron que eran uno sólo y en Suiza 1979¹ se le denomina a éste factor como Interleucina-2 (IL-2). Farrar²² y Gillis²³ describen la composición química de la IL-2 murina y humana, logrando con ella además el crecimiento de LT en cultivo aplicándoles el sobrenadante de células esplénicas de rata o con LT humanos estimulados con ConA. Harwell en 1980²⁴ logra un híbridoma productor de IL-2 uniendo una estirpe tumoral T con células murinas normales (b6d2)F1, los clones resultantes producen IL-2 por estimulación de ConA. Watson en 1980²⁵ obtiene líneas celulares que con estimulación adecuada producen de mil a diezmil veces más IL-2 que cualquier otro método comunicado hasta entonces. La línea celular T denominada Jurkat FHCRC investigada por Barton Frank en 1981²⁶ produce una gran cantidad de IL-2 bajo estimulación con mitógenos habituales, que incluso se pudo caracterizar y purificar (solo en humanos). Friedman²⁷ describió una línea celular con fenotipo OKT3+, 4+,8-, de leucemia linfocítica crónica que bajo estímulo de ConA y PHA produce una gran cantidad de IL-2. Se ha observado que cualquier LT produce IL-2 bajo estimulación mitógena (Meyer²⁸), tanto los LT con receptores celulares para las Fc de inmunoglobulinas como aquellos que no tienen receptor²⁹.

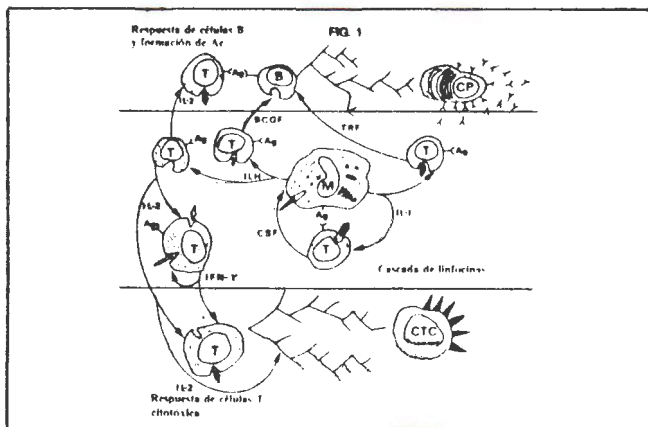
Fishbein, Alcocer y Alarcón-Segovia³⁰ demuestran que aunque todas las subpoblaciones de LT producen y responden a la IL-2 existe una subpoblación que la produce en mucha mayor cantidad, activada con PHA o en cultivo mixto de linfocitos autólogo

(AMLR), ésta es una célula T que forma rosetas autólogas (Tar +)T4 +; aún así existen células Tar+T4 que aglutinan con aglutininas de cacahuate y otras que nó lo hacen (PNA-), siendo éstas últimas las asociadas a una mayor producción de IL-2, quedando así como la célula T que más produce IL-2, la célula Tar+T4+;PNA+, y la célula T que mejor responde a la IL-2 es la Tar+,T8+PNA+.

Interrelación entre factores celulares y factores solubles.

Ya desde la pasada década quedó bien establecido la necesidad del macrófago para la activación del linfocito por el Ag, Smith³¹ por un lado y Farrar³², establecieron que en ausencia del macrófago los LT no producían IL-2, Robb³³ marcando con pulsos radiactivos a la IL-2 y exponiendola a células citotóxicas IL-2k-dependientes, encontró que en condiciones normales la IL-2 se une a la célula diana en 15 min. hasta la saturación del receptor, siendo una reacción reversible, se calculó la cantidad de saturación siendo de 5-25 pM, siendo similar la cantidad de saturación en todas las células IL-2-dependientes así como el número de receptores en la membrana de éstas células (5 mil-14 mil) siendo un receptor específico para la IL-2.

Sobre los LB se han descrito una serie de factores reguladores independientes de IL-1 e IL-2 modulando la respuesta humoral, algunos autores ya les dan el nombre de IL-3 entre ellos están Gilis²³; Altman³⁴; Garland³⁵. (figura 1).



Aunque sigue siendo casi desconocido el papel que juegan estos factores, existen algunos indicios que nos pueden hacer ver, en parte, el papel que juegan las interleucinas en la enfermedad y un posible uso terapéutico.

En 1983 Alcocer-Varela y col.³⁶ muestran que de 10 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en fase de remisión, el 70 por ciento de ellos tenían una disminución ostensible de IL-1 así como todos los pacientes con LES activo. Los mismos autores³⁷ comprueban que ciertos padecimientos "autoinmunes" tienen defectos varios en la inmunorregulación, en especial en la producción y respuesta a la IL-2 de parte de los LT en sangre periférica de pacientes con estos cuadros; así pacientes con LES tuvieron una producción marcadamente disminuida de IL-2.

En pacientes con esclerodermia se encontró una producción normal o aumentada de IL-2, tanto en cultivo mixto de linfocitos autólogos, como en estimulación con PHA. Mientras en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) se mostró disminución en la producción de IL-2 en la estimulación con PHA, mientras que su respuesta en cultivo mixto de linfocitos autólogos (AMLR) fue normal. En pacientes con artritis reumatoide se observó una respuesta muy disminuida a ambas estimulaciones (PHA y AMLR) aunque si se colocaban en medios con IL-2 revertían a la normalidad las respuestas.

Pacientes con Síndrome de Sjögren tuvieron defectos cuantitativamente similares al LES aunque cualitativamente menores; en la dermatopolimiositis se mostró una menor producción de IL-2 en AMLR pero una respuesta normal a la PHA. Esto nos puede orientar en el sentido de que existen varias alteraciones de la IL-2 en las enfermedades autoinmunes. Abud, Alcocer y col. describen 9 pacientes estudiados en México D.F. con SIDA, en los cuales se encontró disminución a la respuesta de la IL-1 y una reducción drástica de la producción en

la IL-2 en los LT periféricos en estos pacientes. Un Fenómeno que se hace evidente es que la administración de IL-2 a estos pacientes aumenta su sobrevivencia y restablece casi a su normalidad a ciertos fenómenos inmunes tales como la respuesta de linfocitos a ciertos Ag, mostrándose así más valioso en la terapéutica de esta enfermedad que el alfa-interferón³⁸.

Así se deben esperar aún mas avances en este campo que nos permitan entender la tan compleja orquestación que ocurre cada vez que existe una afrenta inmunológica en nuestro cuerpo tanto en condiciones de salud como en la patología, y así mismo explotar las posibles propiedades terapéuticas de estos factores.

Referencias

1. Mizel SB y cols. **Letter to editor; Revised nomenclature for antigen-nonspecific T cell proliferation**; Cell Immunol 1979;48:433
2. Gery I, Gershon R: **Potentiation I. The responding cell.** J Exp Med 1972;136:128
3. Gery I, Waskman B **Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens II.** J Exp Med 1972;136:143
4. Gery I, Handschumacher R: **Potentiation of the lymphocyte response to mitogens III.** Cell Immunol 1974;11:162
5. Watson J: **The role of humoral factors in the initiation of in vitro primary immune responses III. Characterization of factors that replace thymus derived cells.** J Immunol 1973;111:1201
6. Rosenstreich D, Farrar J: **Absolute macrophage dependency of T lymphocyte activation by mitogens.** J Immunol 1976;116:131
7. Unanue E, Calderón J: **Two biological activities regulating cell proliferation found in cultures of peritoneal exudate cells.** Nature 1975;253:359
8. Unanue E, Kiely J: **Synthesis and secretion of a mitogenic protein by macrophages.** J Immunol 1977;119:925
9. Mizel S: **Physicochemical characterization of lymphocyte activating factor(LAF).** J Immunol 1979;122:2167
10. Mizel S, Rosenstreich D: **Regulation of lymphocyte-activating factor(LAF), production and secretion in P388D1 cells** J Immunol 1979;122:2173
11. Gery I, Davies P, Derr J: **Relationships between production and release of IL-1 by mice macrophages** I Cell Immunol 1981;64:293
12. Gire J, Kinkade P: **IL-1 mediated induction of Klight chain synthesis and surfaces immunoglobulins expression in pre-B cells.** J Immunol 1984;132:233
13. Oppenheim J, Gery I: **IL-1 is more than an IL.** Immunology Today 1982; 3:113
14. Luger T, Szein M: **Properties of murine and human epidermal cell-derived thymocyte-activating factor.** Fed Proc 1983;42:2772
15. Alarcón-Segovia D.; Comunicación personal.
16. Gorzynski R, Miller R: **Initiation of antibody production to sheep erythrocytes in vitro; Replacement of requirements for T cells with a cells free factor isolated from cultures of lymphoid cells.** J Immunol 1972;108:547
17. Armerding D, Sachz D.: **Activation of T and B lymphocytes in vitro III.** J Exp Med 1974;140:1717
18. Katz D, Armerding D: **The role of histocompatibility gene products in lymphocyte triggering and differentiation.** Fed Proc 1976;35:2053
19. Morgan D, Ruscetti F: **Selective in vitro growth of lymphocytes from normal human bone marrow** Science 1976;193:1007
20. Wagner H, Rollinghoff M: **T-T interaction during in vitro cytotoxic allograft responses** I Exp Med 1978;148:1523
21. Shaw J, Monticone U: **Effects of coestimulator on immune responses in vitro.** J Immunol 1978;20:1974
22. Farrar J, Simon P: **Biochemical relationships of thymocyte mitogenic factor...** J Immunol 1978;121:1353
23. Gillis S, Smith R **Biochemical characterization of a class of rat and human lymphokines.** J Immunol 1980;124:1954
24. Harwell L, Skidmore B: **Con-A inducible IL-2 producing T cell hybridoma.** J Exp Med 1980;54:893
25. Watson J, Mochizuki D: **T-cell growth factors; IL-2.** Immunology Today 1980;1:113
26. Barton F, Watson J.; **Biochemical and biological characterization of lymphocytes regulatory molecules VIII, purification of IL-2 from a human T cell leukemia.** J Immunol 1981;127:2361
27. Riedman S, Thompson G: **0T-CLL: a human T cell choric lymphocytic leukemia that produces IL-2 in high titer.** J Immunol 1982;128:935

28. Mever S, Hussey R: **Cellular origin of II-2 in men...**J Immunol 1982;129:1076
29. Silva A, Alvarez J: **Human II-2; production by both Tg cells and other T cells.** Scand J Immunol 1981;14:315
30. Fishbein, Alcocer-Varela, Alarcon-Segovia: **Cellular bases of the production of and response to II-2 in man; role of autologous rosette-forming T cells defined with monoclonal antibodies** Immunol 1983;50:223
31. Smith K, Lachman I: **The functional relationships of the IL's.** J Exp Med 1980;151:1551
32. Farrar J, Mizel S: **Macrophage independent activation of helper T cells I; production of II-2.** J Immunol 1980;125:793
33. Robb R, Munk A: **T cells growth factors...**J Exp Med 1981;154:1455
34. Altman A.: **B-cell specific immunoregulatory lymphokines** Immunol Today 1982;3:92
35. Garland J.: **IL-3 new lymphokine.** Immunology Today 1982;3:208
36. Alcocer-Varela, Laffon M, Alarcón-Segovia D: **Defective monocyte production of and T lymphocyte response to IL-1 in the peripheral blood of patients with SLE.** Clin Exp Immunol 1983;54:125
37. Alcocer V, Laffon M, Alarcón S: **Differences in the production of and T lymphocytes response to IL-2 by lymphocytes T from patients with varios conective diseases.** Rheumatology Int 1984;4:39
38. Abud M, Alcocer v, Gonzalez A, Díaz J, Alarcón S: **Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.** Rev Invest Clin (Méx) 1984;36:311