

TEMAS DE REVISIÓN

Rol de quimiocinas y sus receptores en la inflamación

Role of chemokines and its receptors in inflammation

LEZAMA ASENCIO, Pedro¹

RESUMEN

Las quimiocinas o citocinas quimiotácticas, son pequeñas proteínas ligadas a la heparina, secretadas por células endoteliales activadas y muchos otros tipos de célula en respuesta a daño tisular, de allí los estudios iniciales en procesos inflamatorios, y ahora se conoce que desempeñan también un rol fundamental en direccionar el movimiento de las células mononucleares por todo el organismo, generando una respuesta inmune adaptativa, y contribuyendo a la patogénesis de una variedad de enfermedades. En esta revisión bibliográfica destacamos el rol de estos quimioattractantes en algunas alteraciones clínicas.

Palabras clave: Quimiocinas. Inflamación

ABSTRACT

Chemokines are small structurally diverse heparin-binding proteins, that can be secreted by activated endothelial cells and by many other cell types in response to tissue distress, then had been originally studied because of their role in inflammation, and their receptors are now known to play a crucial part in directing the movement of mononuclear cells throughout the body, engendering the adaptive immune response and contributing to the pathogenesis of a variety of diseases. In this bibliographic review, we highlight the roles of these chemoattractants in some selected clinical disorders.

Key words: Chemokines. Inflammation

¹ Profesor Principal. Departamento. Académico de Ciencias.
Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo, Perú
Correspondencia: lezama_a@hotmail.com Escuela de Medicina
Universidad César Vallejo. Telf. 485000 - 5096. Trujillo-Perú.

INTRODUCCIÓN

Las quimiocinas o citocinas quimiotácticas, son pequeñas proteínas ligadas a la heparina, que direccionan el movimiento de los leucocitos circulantes hacia los sitios de inflamación o lesión, por lo cual son consideradas citocinas proinflamatorias, por lo que inicialmente los estudios se centraban en su papel en la inflamación. Ahora se conoce que desempeñan también un rol fundamental en direccionar el movimiento de las células mononucleares por todo el organismo, generando una respuesta inmune adaptativa, y contribuyendo a la patogénesis de una variedad de enfermedades (1).

Las quimiocinas son multifuncionales, regulan no solo la quimiotaxis, sino también la adhesión, degranulación, angiogénesis, desarrollo de células hematopoyéticas e inmunes, así como la génesis de órganos linfoides. Sin embargo, la mayoría tienen poca o ningún efecto sobre la proliferación celular. Además de sus roles en la fisiología normal y defensa del huésped, también están implicados en algunas enfermedades autoinmunes e inflamatorias, entre ellas: esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, asma, y rechazo al trasplante de órganos (2). Además de ello, algunos patógenos comunes mimetizan o inhiben funciones de las quimiocinas, para su propio beneficio o usan a sus receptores como medio de unión para invadir a nuestras células (3).

Estas observaciones, en la última década han desencadenado una serie de investigaciones incrementando el conocimiento sobre la biología de las quimiocinas y sus receptores, las mismas que están acopladas a proteínas G_i, puesto que se están usando como dianas o blanco para tratamientos farmacológicos tendientes a regular la inflamación e inmunidad, y como virtualmente todas las células son capaces de producir quimiocinas se están desarrollando estudios clínicos que involucran antagonistas de sus receptores para el tratamiento de algunas enfermedades.

CLASIFICACIÓN

Actualmente, en humanos se conocen alrededor de 50 quimiocinas, las que están agrupadas en cuatro subfamilias (CC, CXC, CX3C, XC) en base a sus diferencias estructurales (secuencias de aminoácidos) y fisiológicas (Figuras N° 1 y 2). La característica bioquímica común de estas moléculas es la conservación generalmente de dos o tres pares de residuos de cisteína que se unen formando dos puentes disulfuro, esenciales para la actividad de la molécula. Dependiendo de si las dos primeras cisteínas están o no separadas por otro

aminoácido se han clasificado en: quimiocinas CXC o α quimiocinas, quimiocinas CC o β quimiocinas. Las otras dos subfamilias tienen características particulares, así la quimiocina XC, linfotactina, o y quimiocina, tiene solo un par de cisteínas, y la quimiocina CX3C, fractalina o δ quimiocina es la más grande de la subfamilia tres residuos interpuestos entre C1 y C2 (1).

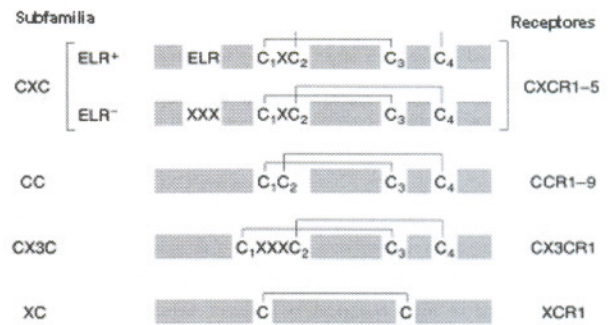


Figura N° 1. Subfamilia de Quimiocinas

RECEPTORES DE QUIMIOCINAS Y TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL

Se han identificado dieciséis receptores funcionales de quimiocinas (Figuras N° 1 y 2), todos ellos dentro de una superfamilia de receptores con siete dominios transmembrana, que incluyen también a los receptores opiodes y olfatorios, así como receptores para otras sustancias quimioattractantes, tal como el péptido formilmetionil y proteína C5a del complemento (1, 4).

Los dieciséis receptores funcionales incluyen cinco CXCRs, nueve CCRs, uno CX3CR, y uno XCR. Cada uno de ellos se une solamente a la subfamilia correspondiente, aunque algunos son capaces de unirse hasta ocho diferentes miembros de dicha subfamilia con alta afinidad. De la misma manera, una quimiocina puede unirse y señalizar a través diferentes receptores de quimiocinas de un solo tipo. Por ejemplo, la quimiocina CC proteína inflamatoria de macrófago (MIP-1 α), se une con alta afinidad con CCR1, CCR3, o CCR5. Aunque la mayor parte de quimiocinas pueden ser secretadas a partir de las células que las producen, ellas tienden a adherirse de manera no específica a las superficies celulares y componentes de la matriz extracelular, formando eventualmente un gradiente de concentración relativamente fija de quimiocinas inmobilizadas dentro del tejido del huésped, siendo reconocidas por las células blancas mejor que en su forma libre.

Al igual que los demás receptores con siete dominios transmembrana, los receptores de las quimiocinas están asociadas proteínas G, entonces su señalización depende de su interacción con guanosin trifosfato (GTP), de manera específica interactúan con Proteínas Gi, compuesto por las subunidades polipeptídicas α , β , γ . Esta proteína, al unirse con la quimiocina, ocasionan un cambio conformacional en el receptor que conduce a la hidrólisis de GTP en GDP, y la disociación de la proteína G en las subunidades α , β/γ . Estas últimas activan entonces diversos efectores enzimáticos citoplásmicos, incluyendo fosfolipasas, los que originan la producción de inositol fosfato, incrementando la concentración de Ca^{2+} intracelular y la activación de proteínas kinasas. Esta cascada de señales, permite la expresión de las actividades biológicas de las quimiocinas, entre ellas: locomoción actina dependiente, inducción de proteínas de adhesión, de granulación, activación de leucocitos, y otros procesos (1, 2).

ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LAS QUIMIOCINAS

Están determinadas por las condiciones bajo las cuales son secretadas, sus receptores y las células que los expresan.

De manera general, se le asigna una de las dos amplias funciones siguientes:

Quimiocinas proinflamatorias: producidas en el transcurso de la reacción inmune o inflamatoria y sirve para movilizar las defensas del organismo, destacando las subfamilias CC, CXC, y CX3C. Casi todas ellas pueden ser secretados por macrófagos activados, aunque con estimulación adecuada también por otras células hematopoyéticas o no. Son diversos los estímulo que induce su liberación entre ellas los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, IL-1, TNF α , IFN γ , y otras señales específicas de daño tisular. Todas las quimiocinas de la subfamilia CXC se encuentran codificadas en el cromosoma 4, y son capaces de promover angiogénesis, y las CC, en el cromosoma 17, promoviendo generalmente inflamación crónica (1, 2, 4).

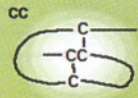




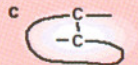

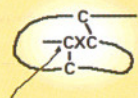


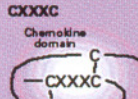

Quimiocina	Receptor	Tipo celular
 <p>MCP-3, -4; MIP-1α; RANTES MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES</p>	CCR1 CCR3	Eosinófilo 
<p>MCP-1, -2, -3, -4, -5 MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES</p>	CCR2 CCR3	Basófilo 
<p>MCP-3, -4; MIP-1α; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MIP-1α, MIP-1β, RANTES I-309 MDC, HCC-1, TECK</p>	CCR1 CCR2 CCR5 CCR8 ?	Monocito 
Fractalkine	CX $_3$ CR1	
SDF-1	CXCR4	
<p>MCP-3, -4; MIP-1α; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 TARC MIP-1α, MIP-1β, RANTES MIP-3β (ELC) PARC, SLC, 6CKine (Exodus-2)</p>	CCR1 CCR2 CCR4 CCR5 CCR7 ?	Célula T activada 
Fractalkine	CX $_3$ CR1	
IP-10, MIG, I-TAC	CXCR3	
 <p>PARC, DC-CK1 Lymphotactin</p>	?	Célula T desactivada 
SDF-1	CXCR4	
 <p>MCP-3, -4; MIP-1α; RANTES MCP-1, -2, -3, -4, -5 MCP-3, -4; eotaxin-1, -2; RANTES TARC MIP-1α, MIP-1β, RANTES MIP-3α (LARC, Exodus-1) MDC, TECK</p>	CCR1 CCR2 CCR3 CCR4 CCR5 CCR6 ?	Célula dendrítica 
SDF-1	CXCR4	
<p>Glutamic acid-leucine-arginine</p> <p>Interleukin-8, GCP-2 Interleukin-8, GCP-2; GRO-α, -β, -γ; ENA-7β; NAP-2; LIX</p>	CXCR1 CXCR2	Neutrófilo 
 <p>MCP-1, -2, -3, -4, -5 MIP-1α, MIP-1β, RANTES</p>	CCR2 CCR5	Célula asesina natural 
Fractalkine	CX $_3$ CR1	
IP-10, MIG, I-TAC	CXCR3	

Figura N° 2. Quimiocinas, receptores y tipos celulares (Adaptado de Luster A. NEJM Vol 338(7): 436 – 445.

Quimiocinas homeostáticas o del desarrollo: son producidas prácticamente de manera continua, y ayudan a controlar un adecuado desarrollo, mantener la homeostasis, o dirigir el movimiento de células circulantes a través de tejidos normales. Esta función lo ejercen de manera individual miembros de la subfamilia CC, CXC, y XC. Entre sus fuentes comunes se encuentran macrófagos, células T, células dendríticas, pero algunas de ellas como factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), con genes codificados en cromosoma 10, se originan principalmente de células estromáticas de origen no hematopoyético. Esta quimiocina inicialmente fue identificado como factor de crecimiento para células pre B, pero ahora es reconocido su rol para la activación de linfocitos y angiogénesis. Otro ejemplo clásico es la quimiocina quimiotractante de linfocito B (BLC) de la subfamilia CXC, es expresado constitutivamente a niveles altos por células dendríticas foliculares en folículo linfóide, en células B quimioatrayentes y un conjunto de células de memoria dentro de estos folículos, y es requerido para la formación de

centros germinales. Entre la subfamilia CC tenemos por ejemplo a quimiocina expresada por timo (TECK), codificado en el cromosoma 8, es expresado por células dendríticas en bazo fetal, intestino delgado, y médula tímica. Parece ser que se produce en células dendríticas de origen linfoide pero no mieloide (1, 4).

Defensinas como ligandos para receptores de quimiocinas. Además de su actividad antimicrobiana directa, las defensinas α y β humanas funcionan como quimioatractantes para los linfocitos T inactivos y para células dendríticas inmaduras (pero no maduras). Esto es un nexo muy

importante entre la inmunidad innata y adquirida, en la que la defensina α liberada a través de los neutrófilos en el transcurso de una respuesta innata mediada por células, podría servir como atrayente de tipos celulares necesarios para una respuesta inmune adquirida (4).

Pese a estos adelantos hay muchas funciones que cumplen las quimiocinas pero que no está muy claro el mecanismo exacto, lo que sí se conoce es la direccionalidad del movimiento leucocitario en procesos inflamatorios, de desarrollo y homeostasis (Figura N° 3)

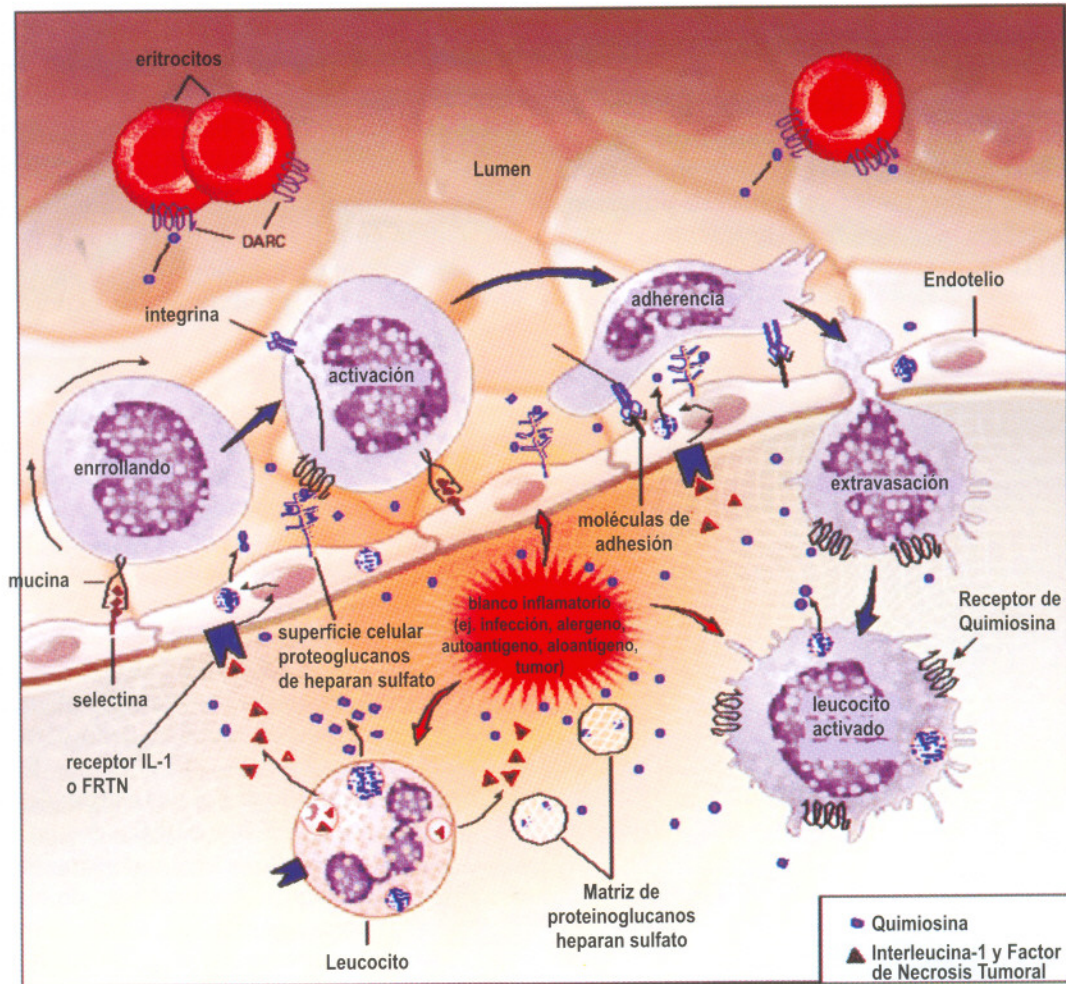


Figura N° 3 Movimiento leucocitario regulado por quimiocinas (Adaptado de Luster A. NEJM Vol 338(7): 436 – 445.

Rol de quimiocinas en enfermedades inflamatorias

Las enfermedades inflamatorias se caracterizan por una acumulación selectiva de subgrupos de leucocitos, un proceso controlado por la expresión de ciertas quimiocinas. Cada enfermedad tiene un infiltrado inflamatorio característico, en la cual el RNAm de la quimiocina o las concentraciones proteicas han sido reguladas adecuadamente (Figura N° 4). Por ejemplo, en muchos procesos

agudos como la neumonía bacteriana, y síndrome de diestrés respiratorio agudo, hay un masivo influjo de neutrófilos en el tejido, y la concentración de interleukina 8 (IL-8), -un poderoso quimioatractante- se incrementa en fluido broncoalveolar. En artritis reumatoidea se incrementan los niveles de CCL2, CCL3 y CCL5 en articulaciones, que coincide con el reclutamiento de monocitos y células T en tejido sinovial (3).

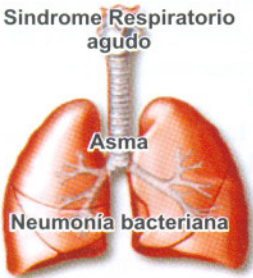
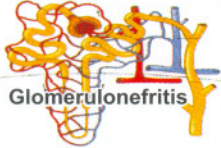



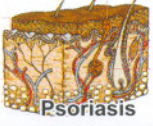

Enfermedad inflamatoria		Quimiocina
 <p>Síndrome Respiratorio agudo</p> <p>Asma</p> <p>Neumonía bacteriana</p> <p>Sarcoidosis</p>	Neutrófilo Infiltrado	Interleucina-8; GRO- α , - β , γ , ENA-78
	Eosinófilo, célula T, monocito, basófilo	MCP-1, -4; MIP-1 α ; eotaxina; RANTES
	Neutrófilo	Interleucina-8, ENA-78
	Célula T, monocito	IP-10
 <p>Glomerulonefritis</p>	Monocito, Célula T, Neutrófilo	MCP-1, RANTES, IP-10
 <p>Artritis reumatoide</p> <p>Osteoartritis</p>	Monocito, Neutrófilo	MIP-1 α , MCP-1, interleucina-8, ENA-78 MIP-1 β
 <p>Aterosclerosis</p>	Célula T, monocito	MCP-1, -4; IP-10
 <p>Enfermedad de Inflamación intestinal</p>	Monocito, neutrófilo célula T, eosinófilo,	MCP-1, MIP-1 α , eotaxina, IP-10, interleucina-8
 <p>Psoriasis</p>	Célula T, neutrófilo	MCP-1, IP-10, MIG, GRO- β , interleucina-8
 <p>Meningitis bacteriana</p> <p>Meningitis viral</p>	Neutrófilo, monocito	interleucina-8; GRO- α , MCP-1, MIP-1 α , -1 β
	Célula T, monocito	MCP-1, IP-10,

Figura N° 4 Rol de Quimiocinas en algunas enfermedades inflamatorias (Adaptado de Luster A. NEJM Vol 338(7): 436-445)

Rol de quimiocinas en enfermedades infecciosas

Diversos organismos patógenos se unen a receptores leucocitarios para ingresar al citoplasma o núcleo celular, por ejemplo el Virus Epstein Barr se une al receptor de complemento 3, y rinovirus a la molécula de adhesión intercelular 1. Los receptores de quimiocinas sirven como correceptores para dos importantes patógenos humanos, Plasmodium y Virus de la

inmunodeficiencia humana ((VIH). Plasmodium vivax se une a receptores DARC (Antígeno de Duffy para los eritrocitos) sobre los eritrocitos ⁽⁴⁾. Para ingreso del HIV-1 (5, 6), se requiere a los receptores CD4 y quimiocinas como correceptores, para la línea celular T (cepa T-trófica), el correceptor es CXCR4, pero para la línea de macrófagos y células T activadas (cepas M-tróficas), el correceptor es CCR5 (Figura N° 5)

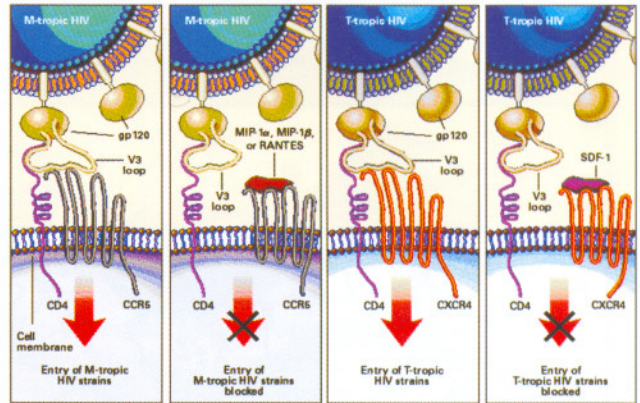


Figura N° 5 Correceptores para HIV (Tomado de Luster A. NEJM Vol 338(7): 436 – 445.

Rol de las quimiocinas en alteraciones metabólicas Las quimiocinas están involucradas en diversas enfermedades o alteraciones metabólicas, pero se presenta solamente su rol en la aterosclerosis y resistencia a la insulina y diabetes inducida por obesidad.

Aterosclerosis: las estrías grasas son marcadores iniciales de lesión aterosclerótica. Inicialmente las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) atraviesan el endotelio muy poco oxidados, se oxidan y sirven como estímulo para que, los monocitos circulantes se adhieren al endotelio vascular e ingresan al espacio subendotelial, -donde se acumulan los lípidos-, y se diferencian en macrófagos, las que fagocitan a las LDL-c altamente oxidadas, dando lugar a las células espumosas (foam cell), que posteriormente originarán el núcleo necrótico. Para que ocurra lo anterior se ha inducido la producción de CCL2 en célula endotelial y de la musculatura lisa, que será el nexo entre LDL oxidado y la formación de células espumosas. Paralelo a ello se produce la detención de monocitos por CX₃CL1 y la presentación de quimiocinas como CXCL1 por proteoglucanos de la célula endotelial (4). Los monocitos son también capturados por la unión de integrinas

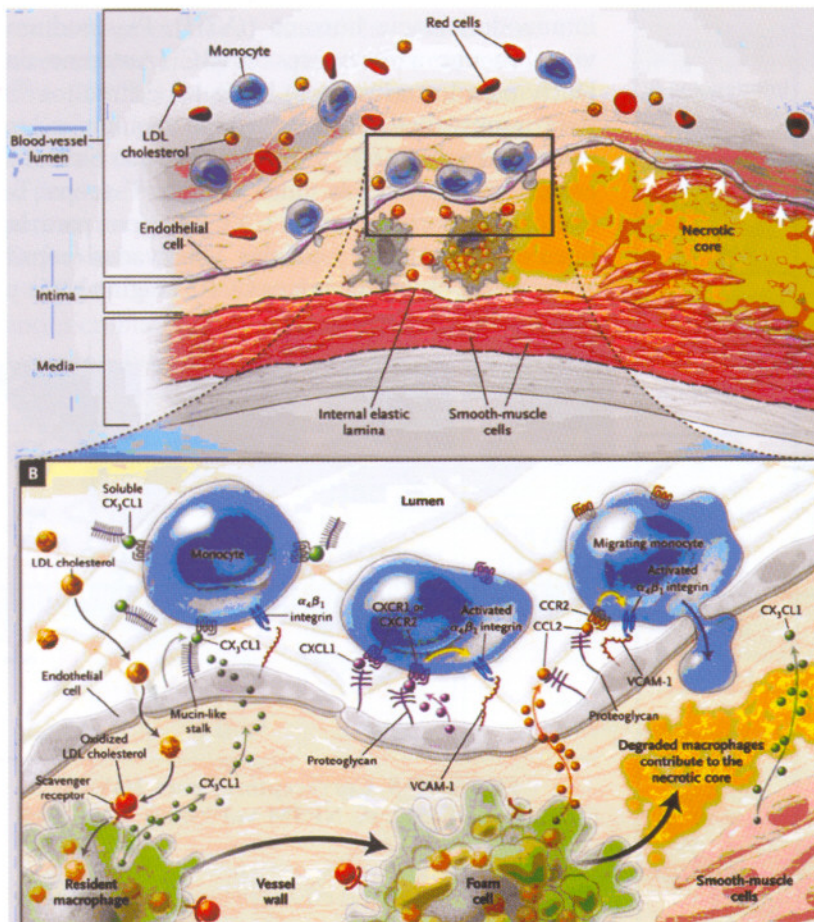


Figura Nº 6 Reclutamiento de monocitos hacia estrías grasas (Adaptado de Charo. I & Ransohoff, R. NEJM Vol 354(6): 610-621)

Resistencia a la insulina, y diabetes inducida por la obesidad: Los adipocitos son células metabólicamente activas, cuyo número en el tejido adiposo es relativamente fijo, por lo que en casos de mayor ingesta de calorías que las requeridas, conducente a la obesidad, las células incrementan su volumen. Los adipocitos secretan una familia de citocinas, llamadas adipocinas, una de estas es el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que exagera la resistencia a la insulina por desensibilización de sus receptores. El tejido adiposo contiene numerosos macrófagos que son fuente de TNF- α y IL-6 (4). Citocinas y quimiocinas tienen un importante rol en la resistencia insulínica. Así tenemos que, niveles relativamente altos de proteína C reactiva e IL-6 se correlacionan con riesgo de diabetes mellitus 2 (DM 2). En ratones, la delección genética de TNF- α o sus receptores disminuye la resistencia insulínica mediada por obesidad (7). Los adipocitos expresan la quimiocina CCR2, que al ser activado por CCL2, expresan genes inflamatorios e inhiben la captación de glucosa dependiente de insulina (7, 8). Como los adipocitos sintetizan

CCL2, dan lugar a condiciones adecuadas para una retroalimentación autocrina generando señales potentes para el reclutamiento de macrófagos (8).

Rol de las quimiocinas en metastasis

La metastasis es un proceso secuencial y de múltiples pasos que implica el movimiento de las células cancerígenas desde un tumor primario a otros órganos específicos, proceso mediado por quimiocinas. En el modelo que se presenta está referido al cáncer a la mama (Figura Nº 7). Primero, hay una proliferación clonal de las células epiteliales mamarias, invaden tejido local, inducen angiogénesis, y expresan el receptor de quimiocina CXC 4 (CXCR4). Sobre su superficie. Las células se separan del tumor primario, migran por sistema linfático y vascular en el tumor e ingresan a la circulación sistémica. Estas células son atraídas por órganos que producen altos niveles de ligandos CXCR4 (CXCL12), que se expresan en la superficie del endotelio vascular (9).

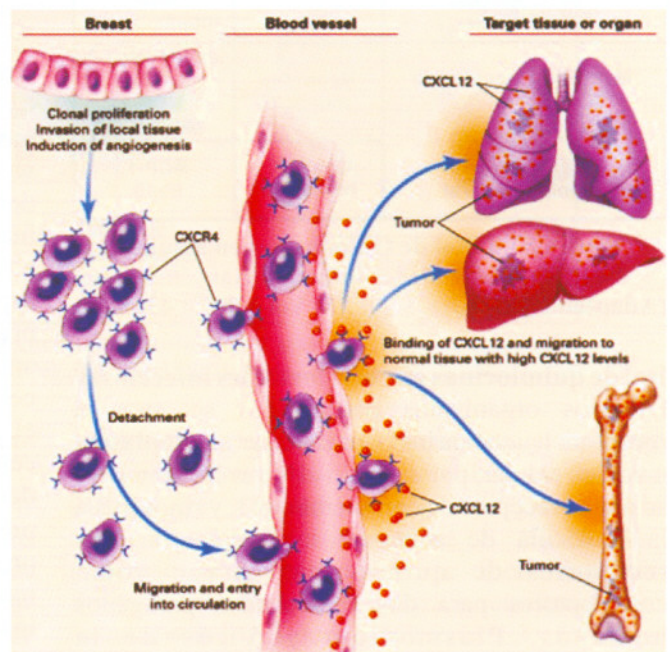


Figura Nº 7. Modelo de regulación de quimiocinas en la metastasis de cancer de mama (Adaptado Murphy, P. NEJM Vol 345 (11): 833-835)

La unión de CXCL12 a CXCR4 induce la migración de células cancerígenas hacia tejido normal, donde proliferan, inducen angiogénesis, y forman tumor metastático. Usualmente las células de cáncer de mamas no migran a tejidos con baja producción de CXCL12, como el riñón.

APLICACIONES TERAPEUTICAS DE QUIMIOCINAS Y SUS INHIBIDORES

Se han emprendido diversas investigaciones para identificar usos clínicos de fármacos que tienen como blanco a la vía de quimiocinas. Se está investigando a nivel de producción de quimiocinas, anticuerpos anti quimiocinas, o deleciones de genes específicos en ratones, que en ratones se observa efectos antiinflamatorios muy marcados. Por ejemplo inhibiendo IL-8, puede mejorarse el síndrome de diestrés respiratorio en adultos y minimizar el daño que sigue a una oclusión vascular. Últimamente se han descrito antagonistas no péptidicos muy potentes y selectivos con blanco en CCR1, CCR2, CCR5, CXCR2 o CXCR4, explorándose sus potencialidades terapéuticas (1). En la última década, se han desarrollado poderosos agentes para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, para el tratamiento de artritis reumatoidea, son eficientes anticuerpos monoclonales que neutralizan al TNF- α , mediador

de muchas acciones involucradas en la migración de leucocitos e inflamación. En casos de esclerosis múltiple, el uso de anticuerpos monoclonales que bloquean la adhesión leucocitaria dependientes de integrina, tal como anti- $\alpha_4\beta_1$, reduce la inflamación en estos pacientes. De la misma manera, hay un creciente interés en inhibir la interacción entre las quimiocinas y sus receptores como un nuevo método para tratar la inflamación.

En la práctica, los receptores de quimiocinas son realmente difíciles de ser antagonizados probablemente debido a su gran superficie de interacción con el ligando. Uno de los primeros receptores de quimiocina como blanco han sido los correceptores para el ingreso de VIH, CCR5, CXCR4. Por ello se están desarrollando fármacos que inhiban la entrada del VIH a las células bloqueando la actividad de estos correceptores, especialmente a CCR5 (5).

Antagonistas de otros receptores de quimiocinas están en su fase 2 ó 3, para el tratamiento de artritis reumatoidea (3), esclerosis múltiple, asma y rinitis alérgica. De la misma manera existe bastante interés en el uso de antagonistas de CCR2 para el tratamiento de aterosclerosis, pero la carencia de de objetivos claros, o biomarcadores bien definidos dificultan la síntesis de fármacos anti inflamatorias para dolencias vasculares (2, 9, 10).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Oppenheim, J. & Horuk, R. Chemokines. En Parslow, T., Stites, D.; Terr, A., Imboden, J. Medical Immunology. 10th Ed. Lange Medical Book. Chicago, USA: 2001. 167-174
2. Luster A. Mechanisms of Disease: Chemokines – Chemotactic Cytokines that mediate Inflammation. *N Engl J Med*; 1998. 338:436-445
3. Feldmann M, Brennan FM, Paleolog E, et al. Anti-TNF α 1. therapy of rheumatoid arthritis: what can we learn about chronic disease? *Novartis Found Symp*; 2004. 256:53-73
4. Charo. I & Ransohoff, The Many Rol of Chemokines and Chemokine Receptors in inflammation. *NEJM* 2006. 354(6): 610-621
5. Alkhatib G, Combadiere C, Broder CC, et al. CC CKR5: a RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β 1. receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. *Science* 1996. 272:1955-1958
6. Doranz BJ, Rucker J, Yi Y, et al. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusion and the β -chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors. *Cell* 1996. 85:1149-1158
7. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nutr Rev* 2002. 60:S1-S14
8. Gerhardt C, Romero I, Canello R, Camoin L, Strosberg A. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001. 175:81-92.
9. Murphy, P. Chemokines and the Molecular Basis of Cancer Metastasis. *NEJM* 2001 345 (11): 833-835
10. Horuk R, Chitnis CE, Darbonne WC, et al. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor. *Science* 1993. 261:1182-1184

RECIBIDO: 27.10.2006 ■ ACEPTADO: 31.10.2006