

INMUNODERMATOLOGÍA

Citoquinas y Piel (Parte I)

Dr. Juan Manuel Rodríguez Tafur Dávila(1) Dra. Ana Cecilia Sanguinetti Díaz(2)Dr. Guillermo Núñez Vergara (3)

(1) Director Médico de Laboratorios United Pharmaceutical, Lima, Perú. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

(2) Instituto de Investigación y Departamento de Microbiología Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.

(3) Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Hospital 2 de Mayo, Lima, Perú.

Actualmente el término citoquina se usa para describir a un grupo de moléculas reguladoras de la comunicación celular, principalmente producidas por sistema inmune en condiciones normales y patológicas y que presentan un gran potencial terapéutico(7).

Las citoquinas pueden ser agrupadas en quince diferentes Interleuquinas (ILs), asignándoles un número: IL-1 a IL-15, muchas de ellas agrupadas como familias, por ejemplo: la familia de IL-8, a cuyas moléculas se les denominó como quimoquinas. Existe además los Interferones (IFN) siendo los principales el IFN alfa, beta y gamma; tres Factores de Necrosis Tumoral (TNF alfa, TNF beta y la Linfotóxina beta); tres Factores Estimulantes de Colonias: el Factor Estimulante de colonias de Granulocitos (CSF-G), el Factor Estimulante de Colonias de Macrófagos (CSF-M) y el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos (CSF-GM). Diversos factores de crecimiento por ejemplo: Factor Transformante Beta (TGF- β) y un grupo diverso de citoquinas, como la osteopontina o ETA-1 (Early T Activating Factor 1), LIF (Leukemia Inhibitory Factor), Oncostatina M, Linfotactina, Fas y Fas-ligante de CD40 entre otras.

GENERALIDADES-CITOQUINAS PRODUCIDAS POR CÉLULAS FAGOCÍTICAS

En la década del sesenta se inició una intensa investigación para determinar los orígenes y la regulación de la respuesta inmune de tipo celular. La demostración que factores solubles eran generados in vitro en sobrenadantes de cultivos de linfocitos sensibilizados expuestos a antígenos, que podían producir lesiones similares a aquellas producidas por hipersensibilidad retardada (1), que tenían acción mitogénica para linfocitos (2) y que podían causar inhibición de la migración de macrófagos (3), sugerían la existencia de mediadores moleculares que estaban comprometidos en la respuesta inmuno celular.

El término linfoquina fue introducido en 1969 para describir factores solubles derivados de linfocitos y el término monoquina fue usado para describir factores solubles derivados de monocitos. A partir de los años setenta fueron descritas más de cien linfoquinas dándoles nombre basados en sus actividades biológicas y condiciones de ensayo. La caracterización bioquímica y el clonamiento de sus genes permitió obtenerlas por técnicas de recombinación genética, pudiéndose estudiar aisladamente sus acciones en la salud y la enfermedad.

En 1979 se introdujo el término interleuquina para indicar que la función de estos factores era mediar la comunicación entre leucocitos (4). Posteriormente al determinarse que estos mediadores actuaban en células específicas se les renombró como citoquinas o factores peptídicos reguladores (5,6).

CARACTERÍSTICAS GENERALES:

1. Son moléculas mensajeras de estructura glicoproteica, cuyo tiempo de vida es corto y generalmente secretadas en cascadas.

2. Son producidas por muchos tipos celulares y actúan produciendo diversos efectos sobre diferentes tipos de células, propiedad llamada pleiotropía.
3. Algunas tienen efecto autocrino, es decir que pueden ser secretadas por una célula y ser esta misma célula blanco de su acción.
4. Tienen receptores de afinidad variable, algunos de los cuales tienen alta especificidad; esto hace que se requiera muy pequeñas cantidades de citoquinas para generar efectos biológicos.
5. Son producidas por diferentes células activadas, encargadas de la inmunidad innata y/o adquirida, y regulan la respuesta inmune e inflamatoria.
6. Existen algunas citoquinas ligadas a membrana celular (no secretadas) y se han descrito receptores para citoquinas en membrana así como, receptores solubles (circulantes en suero y secreciones), los cuales servirían como inhibidores naturales permitiendo regular la actividad de estas (retroalimentación negativa).

CITOQUINAS PRODUCIDAS PRINCIPALMENTE POR CÉLULAS FAGOCÍTICAS:

INTERLEUQUINA 1 (IL-1)

Originalmente llamada Lymphocyte Activating factor (LAF), recibió otros nombres como Pirógeno Endógeno, Proteína Mitogénica, TRF III (T Cell Replacing Factor III), Factor Activante de Células B (BAF) y Factor Diferenciante de Células B (BDF)(8).

La principal fuente de Interleuquina 1 (IL-1) es el macrófago activado, pero es producida también en piel por queratinocitos, células endoteliales, y fibroblastos. Existen en realidad tres formas de IL-1: IL-1 α , IL-1 β y la IL-1RA. La IL-1RA (IL-1 receptor antagonista) o IRAP (proteína antagonista del receptor de IL-1) (Interleukin Receptor Antagonist Protein) la cual antagoniza la acción de IL-1 tanto alfa como beta, por inhibición competitiva (9). La IL-1 α y IL-1 β están ubicadas genéticamente en el cromosoma 2 en la región 2q13-q21 siendo la IL-1 β la que se encuentra principalmente en la circulación. La IL-1 β es producida como una gran "pro-interleuquina", la cual es clivada de pro-IL-1 β por acción enzimática de una peptidasa denominada ICE (Interleukin-1 Converting Enzyme), a su forma biológicamente activa, antes de ser secretada(10)(11).

Los receptores para IL-1 han sido encontrados en muchos tipos celulares (12), sin embargo hasta el momento se conocen dos receptores para IL-1: el de tipo I (CDw 121a) con 80 kDa. (13) y el de tipo II (CDw 121b) con 68 kDa. de peso molecular(14).

A nivel sistémico la IL-1 tiene efecto sobre el hipotálamo donde induce aumento de la temperatura corporal (pirógeno endógeno), por síntesis de prostaglandinas en el centro regulador de la temperatura (15), produce además somnolencia (ondas lentas de sueño) e hiporexia(16).

La pirexia induce a que muchos microorganismos disminuyan su reproducción. A nivel local (foco inflamatorio) la IL-1 tiene efectos predominantemente inmunoreguladores: incrementa la proliferación de los linfocitos T CD4+, es uno de los pocos coestimuladores conocidos para la activación de las células T.

La IL-1 además comparte muchas de las actividades proinflamatorias del TNF: promueve la coagulación y la adhesión de leucocitos por aumento de la expresión

de adhesinas e integrinas (17) contribuye a la caquexia(18), colabora en la síntesis de proteínas de fase aguda(19) que principalmente ejecuta IL-6.



IL 1 producidas principalmente por macrófagos y además por células T,B activadas y endotelio.

En piel esta citoquina es producida por queratinocitos y participa en la respuesta inmune y los procesos inflamatorios. Se ha observado que la epidermis humana es una fuente rica de IL- 1a, aunque su expresión epidermal es baja en reposo. La estimulación in vitro de queratinocitos por interferón- γ , sugiere que esta citoquina puede estar comprometida en la inducción de IL-IR tipo II en las enfermedades inflamatorias de la piel (20). En cultivos de queratinocitos humanos y células mononucleares de sangre periférica mediante ELISA y bioensayos se observó que mientras **Propionibacterium granulosum** y **Staphylococcus epidermidis** estimulan significativamente la liberación de IL-1 β por las células mononucleares, la **Malassezia furfur** reduce la liberación de IL-1 β por estas células, explicando porque las dermatosis causada por levaduras son esencialmente no inflamatorias o solo levemente inflamatorias(21).

La expresión de citoquinas por queratinocitos puede ser modulada por varios agentes exógenos y endógenos incluyendo la luz UV y las mismas citoquinas. La irradiación de queratinocitos (PAM 212) en cultivo por luz UV-B, entre 35 y 70 J/m² disminuye significativamente la expresión, del ARNm de IL-IR, retornando a su nivel original luego de 24-32 horas de la irradiación(22).

INTERLEUQUINA 6 (IL-6)

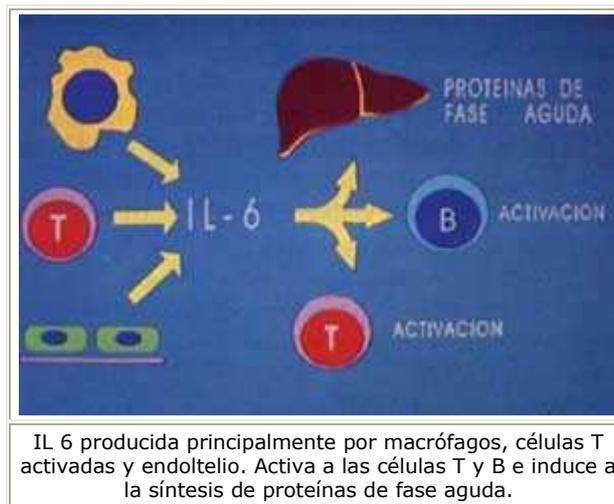
Es producida fundamentalmente por los fagocitos mononucleares, células endoteliales, fibroblastos, células epidermales humanas normales, en particular queratinocitos (23), melanocitos y en líneas celulares de células de carcinoma epidermoide y de melanoma(7), así como las células de plasmocitoma. Una fuente rica en IL-6 son también las células del mixoma atrial(24). Por exhibir esta citoquina actividad antiviral también se le denominó como Interferón- β 2 (25).

La IL-6 tiene como receptor a la proteína gp 130 o Cdw 130 y esta proteína constituye una superfamilia de receptores hematopoyéticos, ya que forma parte de los receptores para las citoquinas, IL-11, Oncostatina M, y Leukemia Inhibitory Factor (LIF).

La IL-6 induce a los hepatocitos a sintetizar varias proteínas plasmáticas en la respuesta de fase aguda (26). Entre estas destacan el fibrinógeno, proteína amiloide, ceruloplasmina, proteína ligante de lipopolisacárido (LBP) (Lipopolisaccharide binding protein)(27)(28), lactoferrina (29), algunos fragmentos del complemento, así como también se ha observado que algunas proteínas del complemento incrementan la síntesis de IL-6(30). La IL-6 es el principal factor de crecimiento para las células B activadas, y participa en la activación de los linfocitos T.

Siempre se ha correlacionado a la menopausia con osteoporosis, y ésta con la disminución en la producción de estrógenos; ahora conocemos que esta disminución disregula la síntesis de IL-6 produciendo una elevación de esta a nivel de la médula ósea, que condiciona un aumento en la actividad osteoclástica; como consecuencia se produce osteopenia (31)(32)(33).

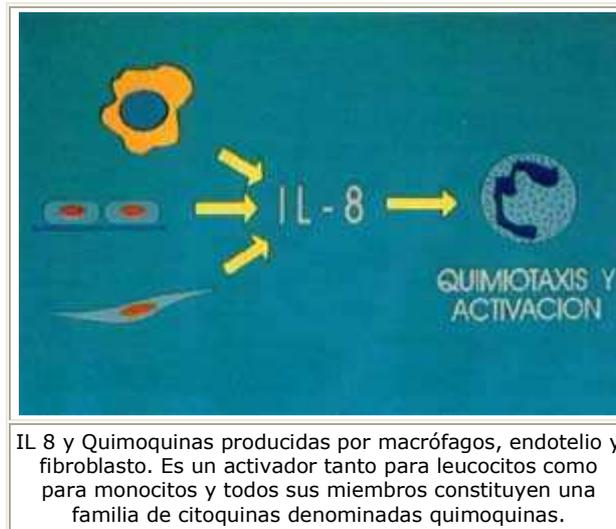
En piel la IL-6 induce la proliferación de queratinocitos y células del sarcoma de Kaposi e inhibe el crecimiento de ciertas líneas celulares de melanoma(34)(35). Al ser la IL-6 una citoquina multipotencial que actúa como factor de crecimiento para queratinocitos (36), la hiperplasia epidermal de la psoriasis puede ser explicada en parte como una sobreproducción de esta citoquina (23). Recientemente el uso de IL-6 recombinante administrada como parte de un régimen terapéutico ha demostrado producir regresión de ciertos tipos de tumores malignos como el carcinoma ductal de mama(35).



INTERLEUQUINA 8 (IL-8)

La Interleuquina 8 (IL-8) ha sido descrita como un factor quimiotáctico en neutrófilos producido por leucocitos mononucleares humanos estimulados por lipopolisacáridos (37) y caracterizada bioquímicamente por Yoshimura(38). Debido a que IL-8 comparte similaridad de secuencias aminoácidas y de función con un grupo de citoquinas, éstas han sido agrupadas en una superfamilia de citoquinas pro-inflamatorias denominadas quimoquinas o intercrinas. Estas quimoquinas han sido divididas en dos subfamilias: la C-C, que se caracteriza porque estas moléculas tienen dos residuos de cisteína continuos en su estructura y son quimiotácticos principalmente para monocitos, y la C-X-C otra subfamilia, que tiene actividad quimiotáctica para neutrófilos y se caracteriza por tener dos residuos no continuos de cisteína, a excepción de dos de sus miembros las quimoquinas IP-10 (Induced Protein), y la PF-4 (Plateted Factor), que teniendo estructura C-X-C son

quimioticticos para monocitos y no para neutrófilos o monocitos y es llamada Linfotactina (39).



Miembros de la subfamilia de Quimoquinas C-C son: MIP-1a (Macrophage Inflammatory Protein), MIP-1b, MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein), -MCP-2, MCP-3, I-309 y RANTES (Regulated upon Activation Normal T Expressed and Presumably Secreted).

Dentro de la subfamilia de Quimoquinas C-X-C están: IL-8, NAP-2(Neutrophil Activating Factor), MGSA/Gro (Melanoma Growth Stimulating Activity), ENA-78(Epithelial Neutrophil Activating Peptide), IP-10(Induced Protein), PF-4 (Plateted Factor), GCP-2 (Granulocyte Chemotactin Protein) y MIG(Monokine Induced by Gamma Interferón)(40).

Expresa su actividad biológica a través de dos receptores de alta afinidad. El receptor tipo I se une solo a IL-8(41) y el receptor tipo II(42) se une a IL-8, MGSA/Gro y NAP-2. Estos receptores son miembros de una superfamilia de receptores los que contienen siete dominios transmembrana y son acoplados a proteínas G(43).

La IL-8 es producida por células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos, condrocitos células T activadas, células mesoteliales, queratinocitos estimulados con IL- 1 y TNF (44)(45)(46)(47).

En piel una gran variedad de células tienen sitios de unión para IL-8, como neutrófilos, linfocitos T, mastocitos, macrófagos, células endoteliales y queratinocitos. Recientemente se ha observado un incremento de la expresión de receptores de IL-8 epidermales en psoriasis y en enfermedades de la piel inflamatorias e hiperproliferativas(43). Así mismo se ha encontrado que el RNAm de la IL-8 está elevado en epidermis obtenida por biopsia de lesiones de pacientes con Linfoma Cutáneo de células T, sugiriendo su rol en la patogénesis de esta enfermedad (48).

INTERLEUQUINA 12 (IL-12)

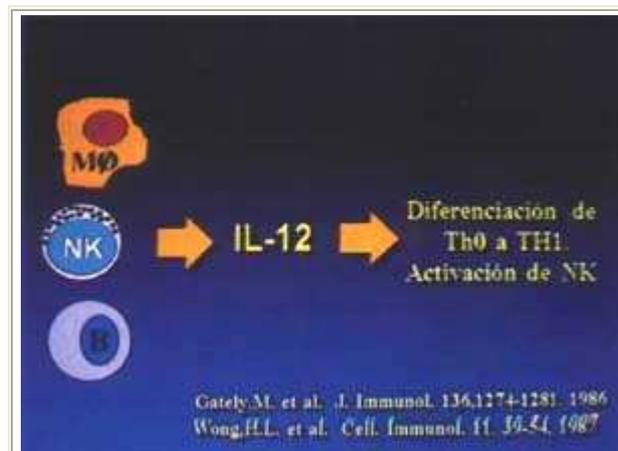
La IL- 12 fue identificada por dos grupos de investigación diferentes, los cuales la nombraron CLMF (Cytotoxic Lymphocyte Maturation Factor) y NKSF (Natural Killer

Stimulatory Factor); su posterior clonamiento e identificación demostró que eran factores idénticos y se le nombró IL-12. Estructuralmente es un heterodímero, con dos subunidades unidas por un puente disulfuro (49), la subunidad p35 (IL-12A) o cadena ligera, se encuentra en el cromosoma 3(3p12-3q13.2) y la subunidad p40 (IL-12B) o cadena pesada se encuentra en el cromosoma 5 (5q31-q33)(49)(50). Se ha identificado un receptor simple (IL-12R) en linfoblastos activados con fitofemaglutinina (PHA), el cual tiene de 1000 a 9000 sitios por cada linfoblasto(49).

Esta citoquina es producida por células fagocíticas y por células 0 en respuesta a bacterias, productos bacterianos y parásitos intracelulares representando un puente funcional entre la resistencia innata y la inmunidad adaptativa (51). En piel, la mayor fuente de IL-12 son los queratinocitos; esto se ha podido demostrar en epidermis tratada con alérgenos de contacto, mas no en epidermis expuesta a sustancias irritantes (52). Así mismo es producida por diferentes líneas celulares tumorales como de leucemia mieloide y carcinoma epidermoide entre otras.(50)(53).

Su principal efecto consiste en estimular a las células T para producir altos niveles de IFN-g, e inhibirlas en cultivo para producir IL-4. También estimula la inducción de Th1, inhibe la secreción de IgE y es un factor sinergista para células progenitoras hematopoyéticas (50).

En leishmaniasis experimental se ha observado que la deplección de IL-12 hace susceptible a los ratones a la enfermedad, mientras que la administración sistémica de IL-12 tiene efecto protector. En pacientes HIV positivos IL-12 induce a linfocitos periféricos a producir IFN-g y mejora la actividad citotóxica de las células NK.



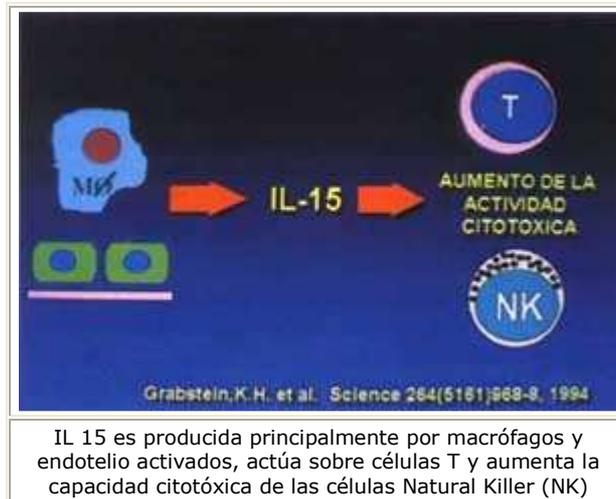
IL 12 sintetizada principalmente por macrófagos, aumenta la diferenciación de células Th0 Th1.

También IL-12 ha demostrado in vivo una potente actividad antitumoral contra diferentes tumores en ratones, incluyendo carcinomas, melanomas, linfomas y sarcomas, esto vía activación de células T CD8+(51).

INTERLEUQUINA 15 (IL-15)

La IL-15 fue descrita por Grabstein y colaboradores, identificada en simios como una proteína en sobrenadantes de líneas celulares de cultivos de epitelio renal (CV-1/EBNA), que estimula la proliferación de linfocitos T e induce actividad citotóxica in vitro. Además se clonó DNA complementario del gen de esta citoquina

observándose que es transcrito por una variedad de células humanas que incluyen a monocitos, fibroblastos, células epiteliales y de placenta, células de músculo esquelético, riñón, corazón, pulmón, e hígado, pero no es primariamente producida por células T (54). Esta citoquina tiene una actividad similar a IL-2, induciendo su actividad en células por medio de la cadena β del receptor de IL-2. Anderson mapeó el gen de IL-15 humano por hibridización in situ y lo ubicó en el cromosoma 4, en la región 4q31(55).



FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral (TNF) fue originalmente descrito como responsable de necrosis hemorrágica en tumores, seguido de infección de éstos(56). Posteriormente Cerami y colaboradores describieron que en enfermedades crónicas existía anorexia y pérdida de peso (caquexia), identificando como responsable al TNF- α , por lo que le llamó caquectina (57). El gen del TNF se localiza en el cromosoma 6, en la región 6p21.3-p21.1 cerca al locus HLA-B (58)(59)(60).

Existen tres formas de TNF: el TNF- α , el TNF- β o la Linfotóxina- α , y la Linfotóxina- β .

Hay dos formas de receptores de TNF- α , que son el TNF-RI (CD120a) de 55kDa y el TNF-RII(CD120b) de 75kDa, los que difieren en tamaño y afinidad y están virtualmente en todas las células excepto en los glóbulos rojos(61), además existe evidencia que TNF- α y TNF- β comparten el mismo receptor en células tumorales y que estos receptores son estimulados por IFN- γ (62).

La estimulación de macrófagos con lipopolisacárido (LPS) bacteriano (endotoxina) induce la secreción de TNF- α , resultando en la triplicación del porcentaje de transcripción (63)(64).

Los monocitos/macrófagos son la principal fuente de TNF-a in vivo, pero un gran número de células tiene capacidad de secretarlo. como queratinocitos, linfocitos, mastocitos, eosinófilos, basófilos, células NK, células B, astrocitos, y algunas células tumorales de cerebro, mama y colon. El macrófago como ya se mencionó es muy sensible al LPS y éste induce la síntesis TNF-a, y la señal transmembrana produce la unión del complejo LPS-LBP al receptor CD 14 del macrófago(26)(27).

Entre las acciones biológicas del TNF- α son importantes: su acción de pirógeno para inducir fiebre (65), estimula la expresión de proteínas fase aguda por los hepatocitos (66), produce mialgias además de anorexia.

Altera la secreción hormonal incrementando cortisol, ACTH, catecolaminas, glucagón e insulina (67). Produce necrosis tubular aguda, nefritis(68), necrosis hepática, e isquemia gastrointestinal. Es el principal mediador del shock séptico (68), ya que al liberarse TNF- α el endotelio responde produciendo gran cantidad de factor relajante del endotelio, caracterizado actualmente como óxido nítrico, el cual en última instancia produce la gran hipotensión que caracteriza a la falla multiorgánica en el shock(69). Produce aumento del catabolismo de lípidos y proteínas al suprimir a la enzima lipoproteína-lipasa de los adipocitos, impide la acumulación de grasas produciendo caquexia(70). Está implicado en el desarrollo de la anemia crónica (71) y suprime la síntesis de albúmina (66). Causa actividad procoagulante por las células endoteliales mejorando la expresión del factor tisular y suprimiendo la actividad del cofactor de la proteína C anticoagulante(72).

En lesiones inflamatorias de piel como psoriasis, caracterizadas por hiperproliferación epidérmica, expresión de moléculas de adhesión leucocitaria e infiltración leucocítica, se ha observado que la liberación de citoquinas inflamatorias como el TNF- α , juega un rol importante en la inducción de estos eventos(73). Así mismo el TNF- α es importante para la reparación tisular, y la cicatrización hipertrófica es en parte consecuencia de los bajos niveles de esta citoquina en estas lesiones(75).

Es conocido que la IL-4 mejora la producción de IgE y en contraste el IFN- γ inhibe la producción de IgE por esta citoquina. Por otro mecanismo la IL-2 previene la inducción de IgE por IL-4, sugiriéndose que la regulación de IgE resulta de un balance cuantitativo de estas dos citoquinas; en pacientes con dermatitis atópica se ha encontrado que tienen menores niveles de TNF- α y de IL-2(76). Por último, en pacientes con epidermodisplasia verruciforme, infección producida por el papilloma virus humano, la expresión de RNAm para TNF- α se encuentra elevada en piel (77).



El TN α ταμβίγν λλαμαδο Χατεχθυνα εσ προδυχιδο πορ μαχρ ίφαγοσ ψ εσ ελ πρινηπιαλ μεδιαδορ δε σηοκ σίπιτιχο.

INTERFERÓN (IFN)

El interferón es la citoquina de más antiguo descubrimiento, su actividad fue

descrita en 1957 por Isaacs y Lindenmann(78). Estos investigadores describieron que en células en cultivo la infección por un virus bloqueaba la posibilidad de una segunda infección, en una misma célula por otro virus. Descubrieron que se liberaba en el medio de cultivo algo, que cuando este medio libre de células era agregado a otras células, estas se hacían resistentes a la infección viral. Luego aislaron una proteína de bajo peso molecular que era la causante de esta "interferencia" que llamaron interferón.

Los interferones se han dividido en interferón de tipo I (que incluye a los IFN- α y al IFN- β) además se ha descrito como parte de este grupo al IFN- ω y IFN- τ ó trofoblástico, son producidos durante las infecciones virales y bacterianas. Y el interferón de tipo II (el IFN- γ) llamado también IFN inmune es producido por linfocitos T activados y células natural killer (NK) estimulados por mitógenos, citoquinas u otros antígenos, y será tratado más adelante como producto de secreción de los linfocitos Th1 en la segunda parte de este artículo.

El interferón- α (IFN- α) es producido principalmente por células mononucleares de sangre periférica y otros fagocitos, y el interferón- β (IFN- β) es producido por los fibroblastos y células epiteliales.

El IFN- α humano es codificado genéticamente por 13 genes distintos que se ubican en el cromosoma nueve en la región 9p21 -pter que forman una proteína de 165 ó 166 aa. la cual comparte 30% de homología en su secuencia aminoácida con el IFN- β .

El IFN- β humano es producido por un solo gen ubicado en el mismo cromosoma y región genética que IFN- α humano el cual codifica una proteína de 166 aa.

El IFN- ω humano es codificado por un gen en el mismo cromosoma y región que los IFNs alfa y beta y es una proteína de 172aa.

El IFN- τ ó trofoblástico es un IFN de tipo I aislado como producto de secreción del trofoblasto de rumiantes durante el embarazo, e inmediatamente posterior a la implantación del óvulo fertilizado(79). En el trofoblasto humano en cultivo también se ha podido caracterizar un tipo de IFN- β como el IFN trofoblástico bovino con propiedades antivirales (80).

Los IFNs de tipo 1 tienen un mismo receptor el cual ha sido demostrado en la superficie de células humanas y munnas. El IFN- α y IFN- β compiten por la unión con este receptor. El receptor humano IFN- α/β se encuentra ubicado en la porción distal del brazo largo del cromosoma 21 en la banda 21q22.1 y contiene 11 exones y es uno de los más polimórficos de esta región(81)(82).

El IRF-1 o factor regulatorio de interferón de tipo 1 (Interferón Regulatory Factor), localizado en el cromosoma 5 en la región 5q31.1, es un activador transcripcional y el IRF-2 que es su represor antagonista, son genes reguladores del IFN de tipo 1 y sus genes inducibles. Mientras IRF- 1 expresa actividad antioncogénica, la sobreexpresión de IRF-2 ha demostrado potencial oncogénico por lo tanto el crecimiento celular depende de un balance entre estos dos factores de transcripción antagonicos(83).

Son tres las principales funciones del Interferón de tipo I (alfa y beta):

1.- Inhiben la replicación viral al inducir a la célula a sintetizar oligoadenilatos como

2'-5' oligoadenilato sintetasa ó 2'-5'-oligoadenil-transferasa, que activa una RNasa la cual interfiere con la replicación viral (84).

Sin embargo parece que existe otro marcador de actividad del interferón aparte de los oligoadenilatos que son un grupo de genes que codifican proteínas llamadas Mx cuya síntesis es regulada por IFNs (85). La MxA humana que es la verdadera mediadora intracelular del interferón y que genera resistencia a la influenza, estomatitis vesicular, sarampión, tiene actividad antiproliferativa y función inmunomoduladora (86). Se ha demostrado en ratones. knockout que tienen expresión nula del gen IRF-1 y mayor mortalidad a la infección por el virus de encefalomiocarditis (EMCV), lo que demuestra que IRF-1 es un gen que induce respuesta antiviral (87).

Además de los adenilatos y las proteínas Mx se ha descrito otras proteínas, inducidas por IFN con actividad antiviral como la proteínquinasa P68, la proteína ligante del RNA 9-27; todas éstas proteínas intracelulares. Recientemente se ha descrito una proteína de secreción extracelular de 28kD. inducida por IFN, la cual tiene actividad antiviral para el virus de la estomatitis vesicular (VSV) y la cual es un ligante del dominio de] receptor de la lipoproteína de baja densidad humana (receptor de LDL) de 160 kD. Este receptor soluble aparentemente interfiere con el ensamblaje del virus VSV (88).

2. Aumenta la actividad células asesinas naturales (NK) (89).

3. Existen efectos diferenciales en las subespecies de IFN- α : el IFN- α 1 humano incrementa la expresión de moléculas de clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), pero no de moléculas de clase I en monocitos humanos, mientras que el IFN- α 2 aumenta la expresión de moléculas de clase I y no de clase II. Es por esto que en la terapia de infecciones crónicas de tipo viral se usa el IFN α 2, que aumenta la expresión de moléculas de clase I y éstas están relacionadas a la presentación de antígenos virales a linfocitos CD8+ o citotóxicos los cuales destruyen a las de células infectadas (90).

La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) ha aprobado el uso del interferón-alfa para el condiloma gigante de Buschke-Lowestein, hepatitis crónica, y hepatitis B, C, y no A no B, sarcoma de Kaposi clásico, condiloma acuminado, verrugas genitales, leucemia a células vellosas; además se ha reportado su uso en herpes genital, verruga vulgar, hemangiomas, infección por HIV, linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide y síndrome de Sezary), y linfoma no Hodgkin, melamona, cáncer de piel escamoso avanzado, cáncer de cérvix, enfermedad de Behcet. El interferón-beta se ha usado en pacientes con HIV, cáncer de vejiga, cáncer de mama, condiloma acuminado, infección por los virus del herpes genital, hepatitis B, C, papiloma virus humano, rinovirus, y encefalitis viral, además en leucemia, leucoplasias, gliomas malignos, melanoma, y sarcomas de tejidos blandos (91) (92) (93) (94) (95) (96) (97) (98) (99) (100).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BENNETT B.; BLOOM, B. R. (1968) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 59,756.
2. KASAKURA, S.; LOWENSTEIN, L. (1970) J. Immunol.105,1162.
3. BLOOM, B. R.; BENNETT B. (1966) Science, 153,180.
4. AARDEN, L. A.; BRUNNER, T K.; CEROTTINI, J. C.; et al. (1979) J. Immunol. 123, 2928.

5. PAÚL, W E. (1988) *Immunol. Today* 9, 366.
6. GREEN, A. R. (1989) *Lancet*, i, 705.
7. SCHWARZ, T; LUGER, T (1992) en Mukhtar (ed.) *Pharmacology of the Skin*, CRC Press Series in Pharmacology and Toxicology p.284.
8. GERY 1; WAKSMAN, B. H. (1972) *J. Exp. Med.* 136,143.
9. DINARELLO, C. A.; ROSEN WASSER, L. J.; Wolff, S. M. (1981) *J. Immunol.* 127,2517.
10. BLACK, R. A.; KRONHEIM, S. R.; CANTRELL, M. et al. (1988) *J. Biol. Chem.* 263, 9437.
11. KOSTURA, M. J.; TOCCI, M. J.; LIMJUCO, G. et al. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 5227.
12. DOWER, S. K.; BIRD, T A.; SIMS, J. E. (1992) *Adv. Neuroimmunol.* 2(1), 1.
13. PALLA, E.; BENSI, G.; SOLITO, E. et al. (1993) *J. Biol. Chem.* 268 (18), 13486.
14. DOWER, S. K.; SIMS, J. E.; STANTON, T H. et al. (1990) *ANN. N. Y Acad. Sci.* 594, 231.
15. DINARELLO, C. A.; BERNHEIM, H. A.; DUFF G. S.; et al. (1984) *J. Clin. Invest.* 74, 906.
16. KRUEGER, J. M. (1990) *TIPS* 11, 122.
17. EBISAWA. M.; BOCHNER. B. S.; GEORAS. S ' N.; SCHLEIMER. R. P. (1992) *J. Immunol.* 149(12): 4021.
18. DINARELLO, C.A.; ENDRES, S.; MEYDANI, S.N. (1990) *ANN. N.Y. Acad. Sci.* 587,332.
19. UTSUNOMIYA. I.; NAGAL S.; OH?ISHI. S (1991) *J. Immunol.* 147(6), 1803.
20. TREDGET, E.E. (1994) *Ann. Plast. Surg.* 33(2),152.
21. WALTERS, C. E.; INGHAM, E.; EADY E. A. et al. (1995) *Infect. Immun.* 63(4), 1223.
22. NOZAKI, S.; SAUDER, D. N. (1994) *J. Dermatol.* 21(4), 244.
23. OHTA, Y; NISHIYAMA, S.; NISHIOKA, K. (7994) *J. Dermatol.* 21(5), 301.
24. WIEDERMANN, C. J; REINISCH, X; FISCHER-COLBRIE, R. et al. (1992) *J. Intern. Med.* 232(3), 263.
25. MORGAN. E. L.; SANDERSON. S.; SCHOLZ. W et al. (1992) *J. Immunol.* 148(12),3937.
26. TOSATO, G; SEAMON, K. B.; GOLDMAN, N. D. et al. (1988) *Science* 239,502.

27. HEINRICH, P C.; CASTEL, J.; ANDUS, T (1990) *Biochem. J.* 265,621.
28. SCHUMANN, R. R.; LEONG, S. R.; FLAGGS, G. W; et al. (1990) *Science* 249, 1429.
29. WRIGHT S. D.; RAMOS, S. A.; TOBIAS, P S.; et al. (1990) *Science* 249,1437.
30. MONNARD, C.; VERNET M. (1988)*Path Biol.* 36(7), 933.
31. MANOLAGAS, S. C.; JILKA, R. L. (7995) *N. Eng. J. Med.* 332(5), 305.
32. POTTRATZ, S. T; BELLIDO, T; MOCHARLA, H. et al. (1994) *J. Clin. Invest.* 93, 944.
33. DE VERNEJOUL, M?C.; COHEN?SOLAL, M.; ORCEL, P (1993) *Curr. Opin. Rheum.* 5,332.
34. CORBEIL, J.; EVANS, L. A; VASAK, E. (7991) *J. Immunol.* 146(9), 2972.
35. FLEMING, T E.; MIRANDO, W. S.; SOOHOO, L. F. et al. (1994) *Br. J. Dermatol.* 130(4), 534.
36. BOXMAN, I.; LOWIK, C.; AARDEN, L. et al. (1993) *J. Invest. Dermatol.* 101(3), 316.
37. SCHMID, J.; WEISSMANN, C. (1987) *J. Immunol.* 139, 250.
38. YOSHIMURA, T; MATSUSHIMA, K; TANAKA, S. Et al. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84, 9233.
39. KELNER, G. S.; KENNEDY J.; BACON, K. B. (1994) *Science* 266(5189),1395.
40. SCHALL, T J. (1994) EN THOMSON, A. (de.) *The Cytokine Handbook*, 2nd. Ed. Academic Press p.419.
41. HOLMES, W E.; LEE, J.; KUANG, W J.; el al. (1991) *Science* 253,1278.
42. MURPHY P M.; TIFFANY H. L. (1991.) *Science* 253,1280.
43. KEMENY L.; RUZICK, T; DOBOZY A. et al. (1994) *Int. Arch. Allergy Immunol.* 104(4), 317.
44. MATSUSHIMA, KMORISHITA, K.; YOSHIMURA, T et al. (1988) *J. Exp. Med.* 167, 1883.
45. Lotz, M.; Terkeltaub, R.; Villger P M. (1992) *J. Immunol.* 148,466.
46. LARSEN, C. G.; ANDERSON, A. O.; OPPENHEIM, J. J. et al. (1989) *Immunology* 68, 37.
47. STRIETER, R. M.; KUNKEL, S. L.; SHOWELL, H. J. et al. (1989) *Science* 243,1467.
48. WISMER, J. M.; MCKENZIE, R. C.; SA UDER, D. N. (1994) *Lymphokine Cytokine Res.* 13(1), 27.
49. ZEH III, H. J.; TAHARA, H.; LOTZE, M. T (1994) en Thomson, A. (Ed.) *The*

Cytokine Handbook, 2nd. Ed. Academic Press p.239.

50. BRUNDA, M. J. (1994) J. LEUKOC. Biol. 55:280.
51. TRINCHIERI, G; SCOTT P (1994) Immunol. Today 15(10), 460.
52. MULLER, G.; SALOGA, J.; GERMANN, T et al. (1994) J. Clin.Invest.94(5), 1799.
53. ARAGANE, Y; RIEMANN, 11.; BHARDWAJ, R. S. et al. (1994) J. Immunol. 153(12),5366.
54. GRABSTEIN, K. 11.; EISEMAN, J.; SHANEBECK, K. et al. (1994) Science 264, 965.
55. ANDERSON, D. M.; JOHNSON, L.; GLA CCUM, M. B. et al. (1995) Genomics 25, 701.
56. CARSWELL, E. A.; OLD, L. J.; KASSEL, R. L. et al. (1975) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 3676.
57. BEUTLER, & CERAMI, A. (1985) Nature 313, 803.
58. WANG, A. M.; CREASEY A. A.; LADNER, M. B. (1985) Science 28,149.
59. SPIES, T; MORTON, C. C.; NEDOSPASOV S. A.(1986) Proc. Nat. Acad. Sci. 83: 8699.
60. CARROLL, M. C.; KATZMAN, R; ALICOT, E. M.(1987) Proc. Nat. Acad. Sci. 84, 8535.
61. HOHMANN, H. P; REME R; BROCKHAUS, M. et al. (1989) J. Biol. Chem. 264,14927.
62. AGGARWAL, B. B.; EESSALU, T E. AND HASS, P E.(1985) Nature 318, 665.
63. BEUTLER, B.; TKACENKO, V; MILSARK, L et al. (1986) J. Exp. Med.164, 1791.
64. SARIBAN, E.; IMAMURA, K.; LUEBBERS, R. et al. (1988) J. Clin. Invest. 81,1506.
65. DINARELLO, C. A.; CANNON, J. G. WOLFF S. M. et al. (1986) J. Exp. Med. 163, 1433.
66. DELERS, F; MANGENEY M.; RAFFA, D.; et al. (1989) Biochem. Biophys. Res. Commun. 161, 81.
67. MEALY, K.; VANLANSCHOT, J. J. B.; ROBINSON, B. G. et al. (1990) Arch. Surg. 125, 42.
68. BERTANI, T; ABBATE, M.; ZOJA, C.; (1989) Am. J. Pathol. 134:419.
69. EVANS, T J.; STRIVENS, E.; CARPENTER, A. et al. (1993) J. Immunol. 150(11), 5033.
70. MAHONEY J. R. JR.; BEUTLER, B.A.; LE TRANG, N. et al. (1985) J. Immunol.

134, 1673.

71. TRACEY K. J.; WEI, H.; MANOGUE, KY. et al. (1988) *J. Exp. Med.* 167, 1211.
72. BAUER, K A.; TEN CATE, 11.; BARZEGAR, S. et al. (1989) *Blood* 74,165.
73. ETTEHADI, P GREAVES, M. W; WALLACH, D. et al. (1994) *Clin. Exp. Immunol.* 96(1), 146.
74. KRISTENSEN, M.; CHU, C. Q.; EEDY, D. J. et al. (1993) *Clin. Exp. Immunol.* 94(2), 354.
75. CASTAGNOLI, C.; STELLA, M.; BERTHOD, C.; et al. (1993) *Cell Immunol.* 147(1), 51.
76. TAKAHASHI, Y; SASAKI, Y; HAMA, K.; et al. (1992) *J. Dermatol. Sci.* 3(3), 172.
77. KRIEG, T; JABLONSK4, S.; (1991) *J. Invest. Dermatol* 97(5), 862.
78. ISAACS, A.; LINDENMANN, J.; (1957) *Proc. R. Soc. (London), Sec. B.* 147, 258.
79. ROBERTS, R. M. (1991) *Bioessays* 13(3),121.
80. Toth, F D.; Juhl, C.; Norskov?Lauritsen, Y; et al. (1990) *J. Reprod. Immunol.* 17(3), 217.
81. UZÉ G.; LUTFALLA, G.; GRESSER, L (1990) *Cell* 60, 225.
82. BENOIT P; MAGUIRE, D.; PLAVEC, L; et al. (1993) *J. Immunol.* 150,707.
83. HARADA, 11.; KITAGAWA, M.; TANAKA, N,; et al. (1993) *Science* 259 (5097), 971.
84. ZHOU, A.; HASSEL, B.A.; SILVERMAN, R. 11.; (1993) *Cell* 72(5), 753.
85. PAVLOVIC, J.; SCHRODER, A.; BLANK, k; et al. (1993) *Ciba Found. Symp.* 176, 233.
86. MELEN, K.; RONNI, T, LOTTA, T; JULKUNEN, 1. (1994) *J. Biol. Chem.* 269(3), 2009.
87. KIMURA, T? NAKAYAMA, K.; PENNINGER, J.; et al. (1994) *Science* 264, 1921.
88. FISCHER, D. G.; TAL, Y; NOVICK, D.; et al. (1993) *Science* 262(5131), 250.
89. BRUNDA, J. M; ROSENBAUM,D. (1984) *Cancer Res.* 44, 597.
90. SZTEIN, M. B.; STEEG, P S.; JOHNSON, H. M.; (1984) *J. Clin.Invest.* 73, 556.
91. STEEGMANN, J. L.; (1993) *Med. Clin. (Barc)* 101,495.
92. NAPLES, S. P.; BRODELL, R. T; (1993) *Arch. Dermatol.* 129, 698.
93. TUR, E; BRENNER, S.; MICHALEVICZ, R; (1993)

94. EVANS, L. M.; ITRI, L. M.; CAMPION, M. et al. (1991) J. Immunother 10(01), 39.
95. VONWUSSOW P BLOCK, B.; HARTMÄNN, E; et al. (1988) Cáncer 61, 1071.
96. CHANCO?TURNER, M. L.; MOSHELL, A. Y; CORBETT D. W. et al. (1984) Arch. Dermatol. 130, 1492.
97. MOSTOWEN NECKELL, S. L.; OBERGHELMAN, L.; et al. (1993) Arch. Dermatol. 129, 747.
98. HAMURYUDAN, V; MORAL, E; YURDAKUL, S.; et al. (1994) J. Rheumatol. 21(6), 1098.
99. EISENHAUER, E. A.; LIPPMAN, S. M.; KAVANAGII, J. J.; et al. (1994) Leukemia 8(10), 1622.
100. KEAY, S.; TENG, N.; EISENBERG, M.; et al. (1988) J. Infect. Dis. 158, 934.