



Efecto de las citoquinas sobre los neutrófilos humanos

Fabiola Toro

En esta revisión se presenta el efecto de algunas citoquinas sobre el funcionamiento de los neutrófilos, tanto a nivel de la actividad fagocítica como en su capacidad de sintetizar proteínas.

Citoquinas como la IL-8 y el TGF- β actúan como factores quimiotácticos para estas células. La IL-2, la IL-1 y el TNF α inducen y mejoran la explosión respiratoria y la degranulación de los neutrófilos. El INF- α y el GM-CSF sensibilizan las células, para una mayor activación frente a un segundo estímulo. Además, el INF- α y el GM-CSF prolongan la viabilidad de los neutrófilos manteniendo su integridad funcional. Por otro lado, citoquinas como el GM-CSF, la IL-2, la IL-1, el TNF- α y el TGF- β , inducen la síntesis de proteínas en los neutrófilos maduros, hecho que no había sido considerado hasta hace poco. De gran importancia es la producción de citoquinas por parte de estas células, como la IL-1, la IL-6 la IL- β y el TNF- α , mediadores de inflamación y reguladores de la respuesta inmune, además de su papel efector como células fagocíticas.

Introducción

Las citoquinas son un tipo de proteínas producidas por una variedad de células que participan en la respuesta inmune cuando ésta se activa. Tiene acción inespecífica y son efectivas en concentraciones bajas, algo semejante a las hormonas. Estas moléculas regulan procesos inflamatorios e inmunológicos locales y sistémicos, a través de un red compleja de señales intercelulares. Recientemente se le ha dado gran importancia a la acción reguladora que éstas ejercen sobre el funcionamiento de los neutrófilos. El efecto se presenta tanto a nivel de la actividad fagocítica, como en la síntesis de proteínas por parte de estas células.

Efecto sobre la acción fagocítica

El mecanismo de la fagocitosis por los neutrófilos se desarrolla en varias etapas. Inicialmente las células se adhieren al sustrato y luego en forma dirigida se movilizan hacia los sitios de inflamación (quimiotaxis). Una vez allí ingieren y destruyen partículas opsonizadas, entre ellas microorganismos patógenos de tipo extracelular, contra los cuales estas células son las principales efectoras. La acción antimicrobiana se ejerce por medio de moléculas tóxicas presentes en los gránulos azurófilos y específicos, que son liberadas al

interior de las vacuolas fagocíticas. Igualmente, los neutrófilos activados por factores solubles o particulares, manifiestan una explosión respiratoria con producción de radicales libres del oxígeno y compuestos oxidantes con potente acción microbicida. Son varias las citoquinas involucradas en las distintas etapas del proceso fagocítico (Tabla 1). La interleuquina-8 (IL-8) y el factor transformante del crecimiento beta (TGF- β), promueven la migración dirigida de los neutrófilos, actuando como factores quimiotácticos (1, 2). Se dice que el TGF- β es 150.000 veces más potente en esta acción que el péptido formil metionil (FMLP), derivado de bacterias. Otras citoquinas como la interleuquina-2 (IL-2) y el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), inhiben la migración de estas células (3, 4).

Aunque algunas citoquinas tienen un efecto directo sobre la explosión respiratoria y la degranulación de los neutrófilos, la principal acción de las citoquinas sobre estas células es sensibilizarlas para que produzcan una mayor respuesta cuando se estimulan con factores quimiotácticos como el FMLP, el leucotrieno B₄ (LTB₄) y el C_{5a}; con ésteres del forbol, como el forbol miristato

Dra. Fabiola Toro: Profesora de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Citoquinas y neutrófilos humanos

Citoquina	Fuente	Efectos sobre neutrófilos
IL-8	Mφ, endotelio fibroblastos	Factor quimiotáctico
TGF-β	Mφ, células T, plaquetas	Factor quimiotáctico
IL-2	células T (CD4, CD) células NK	↓ migración, ↑ explosión respiratoria, ↑ degranulación, ↑ acción antimicrobiana
GM-CSF	células T, monocitos fibroblastos endotelio	↓ migración ↑ explosión respiratoria, ↑ degranulación, ↑ CD11b ↑ ADCC, ↑ supervivencia
TNF-α	células T Mφ neutrófilos	↑ explosión respiratoria, ↑ degranulación, ↑ ADCC ↑ acción antimicrobiana, ↑ acción bactericida
IL-1	Mφ, endotelio neutrófilos	↑ explosión respiratoria, ↑ degranulación
INF-γ	células T (TH1, CD8) células NK	↑ CD64, ↑ explosión respiratoria, acción antimicrobiana, acción bactericida, ↑ ADCC, ↑ supervivencia
Mφ = Macrófago ↑ : Mejora ↓ : Inhibe Células NK: células asesinas naturales		

Tabla 1. Efecto de las citoquinas sobre la función fagocítica de los neutrófilos

Citoquina estimulada	Proteína liberada por neutrófilos
GM-CSF	IL-1, TNF-α, IL-6 IL-8, G-CSF, M-CSF Lipooxigenasa, CR1 HLA-I
TGF-β	Fibronectina
IL-2	IL-6, TNF-α
IL-1	IL-1
TNF-α	IL-6

Tabla 2. Producción de proteínas por neutrófilos estimulados con citoquinas

acetato (PMA), o con partículas opsonizadas como *Staphylococcus aureus* y zimosán.

La IL-2 induce directamente la producción de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y la quimioluminiscencia dependiente del luminol (QL), pero tiene además una acción sinérgica en la explosión respiratoria cuando se combina con FMLP o PMA. También induce la liberación del contenido de los gránulos azurófilos y específicos, actividad que se incrementa cuando los neutrófilos se tratan con zimosán opsonizado (3). Algo similar ocurre con el factor necrosante de tumores alfa ($TNF-\alpha$), el cual estimula directamente la producción de anión superóxido (O_2^-) de H_2O_2 y la actividad del sistema mieloperoxidasa- H_2O_2 -haluro, pero en presencia de un segundo estímulo como el FMLP, estas funciones se aumentan significativamente (5). La IL-1 promueve directamente la producción de H_2O_2 y cuando se adiciona conjuntamente con zimosán opsonizado mejora la fagocitosis y la degranulación de gránulos específicos (3). El interferón gamma ($INF\gamma$), tiene un efecto directo sobre la expresión del receptor Fc de alta afinidad para la IgG (CD64) (6) e incrementa la QL inducida por FMLP, PMA, *S. aureus* y zimosán opsonizado a través de un efecto sensibilizante sobre estas células fagocíticas (6). Al igual que éste, el GM-CSF también sensibiliza los neutrófilos para una mejor respuesta en la explosión respiratoria, frente a un segundo estímulo como FMLP, C5a o LTB4 (4). Sullivan GW y col (7) demostraron que el GM-CSF inducía

una respuesta siete veces mayor en la producción de O_2^- y hasta 15 veces en la QL por FMLP, cuando se comparó con la respuesta de las células en ausencia de esta citoquina.

Treweeke AT y col (87) encontraron que además de aumentar la QL, el GM-CSF mejora la liberación de mieloperoxidasa de gránulos azurófilos inducida por FMLP y promueve la expresión de CD11b en la superficie celular por translocación de CD11b contenido en la membrana de los gránulos específicos.

Con respecto a la acción antimicrobiana y antineoplásica, se ha encontrado que la IL-2, el $TNF-\alpha$ y el $INF-\gamma$ mejoran la inhibición del crecimiento de *Candida albicans* por los neutrófilos (9, 10); además el $INF-\gamma$ y el $TNF-\alpha$ aumentan la función bactericida de estas células contra *S. aureus* (6, 11) y la actividad citotóxica mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC) contra una línea celular p815, del mastocitoma de ratón (12). Es importante anotar que el GM-CSF y el $INF-\alpha$ prolongan la supervivencia de los neutrófilos manteniendo intacta su capacidad de activar la explosión respiratoria y de ejercer su acción microbicida (5, 12).

Efecto sobre la síntesis de proteínas

Hasta hace poco se creía que los neutrófilos eran células terminales incapaces de fabricar proteínas y sólo se les daba importancia en la fagocitosis. Hoy está claramente establecido que pueden producir y liberar una variedad de proteínas como: receptor para C3b (CR1), receptor para C3bi (CR3), moléculas HLA cla-

se I, activador del plasminógeno, interferón alfa, fibronectina, lipooxigenasa y citoquinas como IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF) (13, 14) (Tabla 2).

La producción de CRI y HLA-I se incrementa con GM-CSF (13). Esta citoquina también estimula a nivel postranscripcional la síntesis de lipooxigenasa (14). El TGF- β mejora la producción de fibronectina (2). Con relación a la síntesis de citoquinas por los neutrófilos, el GM-CSF es el principal inductor de todas las citoquinas liberadas por estas células (13), pero además la IL-2 puede promover la producción de IL-8 (15) y de TNF- α (13, 16) a nivel transcripcional y transduccional. La IL-1 induce su propia síntesis y el TNF- α promueve la producción de IL-6 (Tabla 2).

Así como hay citoquinas que estimulan la síntesis de proteínas por los neutrófilos, también hay otras que controlan esta actividad. Una de ellas es la interleuquina-10 (IL-10) que inhibe la producción de quimoquinas como la proteína inflamatoria de macrófago (MIP-1) y la IL-8. El efecto se relaciona con un aumento rápido en la degradación del RNA mensajero para estas citoquinas, promovido por la IL-10 (17).

El descubrimiento de que los neutrófilos producen citoquinas ha permitido involucrar estas células no solamente en la eliminación de patógenos extracelulares, sino también como modulares de respuestas inflamatoria e inmune. Son bien conocidos los efectos proinflamatorios de la IL-1, la IL-6, la

IL-8 y el TNF- α ; pero también se sabe que la IL-1 y el TNF- α participan en la activación de las células T (1) y la IL-6 promueve la maduración y diferenciación de los linfocitos B para producir anticuerpos (13). Además, el conocimiento de que la función fagocítica de los neutrófilos se puede incrementar con citoquinas, puede ser una promesa para el manejo terapéutico de pacientes que presentan hipofunción de estas células. De igual manera, se podría pensar en la posibilidad de utilizar citoquinas que regulen la actividad proinflamatoria de los neutrófilos en estados de hiperactividad.

Abstract

This review discusses the effects of some cytokines on the functional activity of human neutrophils with emphasis on phagocytosis and protein synthesis. Some cytokines exert a direct effect of these cells acting either as chemotactic factors (IL-8 and TGF- β) or inducing and enhancing the respiratory burst and degranulation (IL-1, IL-2 and TNF- α). Some other exert a priming effect improving the functional activity of these cells when exposed to a secondary stimulus. Still other cytokines such as GM-CSF, IL-2, IL-1, TNF- α and TGF- β induce protein synthesis in mature neutrophils which was unknown previously. Furthermore human neutrophils also produce IL-1, IL-6, IL-8 and TNF- α which makes of them not only effector cells, but mediators of inflammation and regulators of immune response.

Referencias

1. Oppenheim J, Ruscetti F, Faltynek C. Cytokines In: Stites P, Terr A, Parslow T,

eds. Basic and clinical immunology, 8th edition USA: Appleton and Lange 1994; 105-123.

2. Parekht, Saxena B, Reibman J, et al. Neutrophil chemotaxis in response to TGF- β isoforms (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) is mediated by fibronectin. *J Immunol* 1994; 152: 2456-2466.
3. Kowanko I, Ferrante A. Interleukin 2 inhibits migration and stimulates respiratory burst and degranulation of human neutrophils in vitro. *Immunol Letters* 1987; 15: 285-289.
4. Neisbart R, Kwan L, Golde D, Gasson J. Human GM-CSF primes neutrophils for enhanced oxidative metabolism in response to the major physiological chemoattractants. *Blood* 1987; 69: 18-21.
5. Steinbeck M, Roth J. Neutrophil activation by recombinant cytokines. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 549-568.
6. Brar D, Borden E. Recombinant interferon- γ preserves human granulocyte bactericidal and chemoluminescence activities. *J Infect Dis* 1993; 168: 128-134.
7. Sullivan G, Carper H, Mandell G. The effect of three human recombinant hematopoietic growth factors (granulocyte macrophage colony stimulating factor, granulocyte colony stimulating factor and interleukin-3) on phagocytic oxidative activity. *Blood* 1993; 81: 1863-1870.
8. Treweek A, Azi K, Zuzel M. The role of G-CSF in mature neutrophil function is not related to GM-CSF type cell priming. *J Leukocyte Biol* 1994; 55: 612-616.
9. Djeu J, Liu J, Wei S, et al. Function associated with IL-2 receptor β on human neutrophils. Mechanism of activation of antifungal activity against *Candida albicans* by IL-2. *J Immunol* 1993; 150: 960-965.
10. Djeu J, Blanchard D, Halkias D, Friedman H. Growth inhibition of *Candida albicans* by human polymorphonuclear neutrophils. Activation by interferon- γ and tumor necrosis factor. *J Immunol* 1986; 137: 2980-2984.
11. Ferrante A, Martin A, Bates E. Killing of *Staphylococcus aureus* by tumor necrosis factor- α activated neutrophils. *J Immunol* 1993; 151: 4821-4828.
12. Perussia B, Kobayashi M, Rosi M, et al. Immune interferon enhances functional properties of human granulocytes. Role of Fc receptors and effect of Lymphotoxin, tumor necrosis factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor. *J Immunol* 1987; 138: 765-774.
13. Lloyd A, Appendheim J. Poly's lament: The neglected role of the polymorphonuclear neutrophil in the afferent limb of the immune response. *Immunol Today* 1992; 13: 169-172.
14. Poullot M, McDonald P, Khamzina L, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor enhances 5-lipoxygenase levels in human polymorphonuclear leukocytes. *J Immunol* 1994; 152: 851-858.

Citoquinas y neutrófilos humanos

15. **Wei S, Liu J, Blanchard D, Djeu J.** Induction of IL-8 gene expression in human polymorphonuclear neutrophils by recombinant IL-2. *J Immunol* 1994; **152**: 3630-3636.
16. **Wei S, Blanchard D, Liu J, et al.** Activation of tumor necrosis factor- α production from human neutrophil by IL-2 via IL-2 R β . *J Immunol* 1993; **150**: 1979-1987.
17. **Kasama T, Strieter R, Lukacs N, et al.** Regulation of neutrophil derived chemokine expression by IL-10. *J Immunol* 1994; **152**: 3559-3569.