

QUIMIOQUINAS, proteínas atractivas y promiscuas que empiezan a destacarse en el escenario de la inflamación y la inmunidad

Rosa Wainstok

Profesora de la Universidad de Buenos Aires. Investigadora del CONICE

Recibido:

Recibido en: 08/07/2003

| Aceptado:

Aceptado en: 25/07/2003

Contacto: Rosa Wainstok - no_disponible

Las quimioquinas son moléculas tan atractivas como promiscuas, que dirigen la migración leucocitaria e intervienen en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos fundamentalmente en procesos inmunitarios e inflamatorios (1,2). Son proteínas de bajo peso molecular (de aproximadamente 70 aminoácidos), secretadas por diversas células e involucradas en la migración y activación de leucocitos, en los procesos de angiogénesis, en la producción de colágeno y en la proliferación de los precursores hematopoyéticos. Se clasifican de acuerdo a la posición relativa de sus residuos cisteína N-terminal. Así, cuando los dos residuos de cisteína están separados por un aminoácido se designan como quimioquinas-CXC (CXC-chemokines) y cuando ambas cisteínas están unidas se las denomina quimioquinas-CC (CC-chemokines). Después del rápido descubrimiento de nuevas quimioquinas, uno de los problemas que se presentó fue que varios grupos de investigación informaban acerca de la misma molécula con distintos nombres. Esto llevó a una confusión entre los científicos que trabajaban activamente en este campo de investigación. Así en el "Keystone Symposium on Chemokines and Chemokine Receptors " realizado en enero de 1999, en Keystone, CO. A. Zlotnik y O. Yoshie propusieron un nombre sistemático para todas las quimioquinas y sus receptores basándose en la estructura proteica y en su locus génico agrupándolas en cuatro familias (**Cuadro 1**) (Los efectos biológicos de las quimioquinas son producidos por su unión a receptores que se expresan sobre la superficie celular y están acoplados a proteínas G. Estos receptores son promiscuos, siendo por lo tanto capaces de unir distintas quimioquinas (**Fig.1**) y producir así efectos biológicos diferentes.

Cuadro 1

Quimioquina /Receptor CXC

Nombre sistemático	Ligando humano	Ligando murino	Receptor de quimio
CXCL1	GROa/ MGSA-a	GRO/ KC	CXCR2, CXCR1

CXCL2	GROb/ MGSAb	GRO/ KC	CXCR2
CXCL3	GROc/ MGSA -c	GRO/ KC	CXCR2
CXCL4	PF4	PF4	Desconocido
CXCL5	ENA - 78	LIX	CXCR2
CXCL6	GCP - 2	CKa - 3	CXCR1 , CXCR2
CXCL7	NAP - 2	Desconocido	CXCR2
CXCL8	IL - 8	Desconocido	CXCR1 , CXCR2
CXCL9	Mig	Mig	CXCR3
CXCL10	IP - 10	IP - 10	CXCR3
CXCL11	I - TAC	Desconocido	CXCR3
CXCL12	SDF -1a/ b	SDF -1	CXCR4
CXCL13	BLC/ BCA -1	BLC/ BCA -1	CXCR5
CXCL14	BRAK/ bolequina	BRAK	desconocido
CXCL15	desconocido	Lungquina	desconocido

Quimioquina/ Receptor C

XCL1	Linfotactina	Linfotactina	XCR1 SCM 1a/ATAC
XCL2	SCM-1b	desconocido	XCR1

Quimioquina/ Receptor CX₃C

CX3CL1	Fractalquina	Neurotactina	CX3CR1
--------	--------------	--------------	--------

Quimioquina/ Receptor CC

CCL1	I - 309	TCA – 3, P500	CCR8
CCL2	MCP – 1 / MCAF	JE	CCR2
CCL3	MIP - 1a / LD78a	MIP - 1a	CCR1, CCR5
CCL4	MIP - 1b	MIP - 1b	CCR5
CCL5	RANTES	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5
CCL6	Desconocido	C10, MRP - 1	Desconocido
CCL7	MCP - 3	MARC	CCR1, CCR2, CCR3
CCL8	MCP - 2	MCP - 2	CCR3
CCL9 / 10	Desconocido	MRP – 2, CCF18, MIP - 1c	Desconocido
CCL11	Eotaxin	Eotaxin	CCR3

CCL12	Desconocido	MCP - 5	CCR2
CCL13	MCP - 4	Desconocido	CCR2, CCR3
CCL14	HCC - 1	Desconocido	CCR1
CCL15	HCC-2 / Lkn-1 / MIP-1d	desconocido	CCR1, CCR3
CCL16	HCC-4 / LEC	LCC - 1	CCR1
CCL17	TARC	TARC	CCR4
CCL18	DC-CK1/PARC AMAC-1	desconocido	desconocido
CCL19	MIP-3b/ ELC/ exodus-3	MIP-3b/ ELC/ exodus-3	CCR7
CCL20	MIP-3a/ LARC/ exodus-1	MIP-3a/ LARC/ exodus-1	CCR6
CCL21	6Ckine/SLC/ exodus-2	6Ckine/SLC/ exodus-2/TCA	CCR7
CCL22	MDC/STCP-1	ABCD-1	CCR4
CCL23	MPIF-1	desconocido	CCR1
CCL24	MPIF-2/Eotaxina-2	desconocido	CCR3
CCL25	TECK	TECK	CCR9
CCL26	Eotaxin-3	desconocido	CCR3

CCL27	CTACK/ILC	ALP/CTACK/ILC ESkina	CCR10
-------	-----------	-------------------------	-------

Las quimioquinas son redundantes en su acción sobre las células blanco, ninguna es activa sobre una única población de leucocitos, y usualmente, una población de leucocitos posee receptores y responde a más de una quimioquina. Como se menciona más arriba, la interacción de las quimioquinas con sus receptores se caracteriza porque la mayor parte de los receptores interaccionan con múltiples ligandos y la mayor parte de los ligandos interaccionan con más de un receptor (**Fig.1**). A continuación se señala la nomenclatura propuesta para todos los ligandos y receptores descritos, junto con sus nombres primitivos que aún se emplean en la bibliografía.

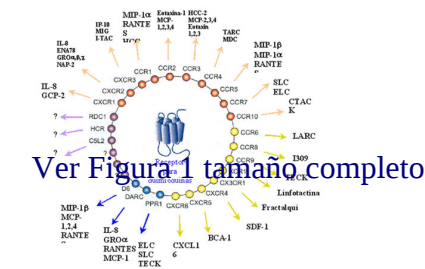


FIGURA 1. El sistema de quimioquinas y sus receptores. Receptores con una única quimioquina como ligando (amarillo). Receptores redundantes o compartidos que son controlados por más de una quimioquina (rojo). Receptores que aún no tienen asociados eventos de transducción de señales para una quimioquina endógena (azul). Receptores humanos que estructuralmente pertenecen a la familia de receptores de quimioquinas, para los cuales no se determinaron sus ligandos endógenos (verde).

¿Cómo intervienen en el tráfico leucocitario?

La migración de leucocitos a sitios inflamatorios depende de una cascada de eventos, mediados en parte, por quimioquinas y sus receptores y regulados por una variedad de señales. Se pueden distinguir cuatro pasos fundamentales en el proceso de extravasación de leucocitos:

- 1) Distintas moléculas proinflamatorias como LPS (lipopolisacárido), TNF(tumor necrosis factor) e IL-1 (interleuquin-1) pueden activar a las células endoteliales para que expresen moléculas de adhesión como por ejemplo selectinas, las cuales son capaces de unirse a moléculas de tipo mucinas que se expresan sobre los leucocitos, produciéndose así el rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio vascular (**Fig. 2**)
- 2) Las células endoteliales secretan factores quimioattractivos (quimioquinas) que se unen a sus receptores sobre la superficie de los leucocitos y activan a las integrinas, resultando en una firme adhesión entre leucocitos y células endoteliales (**Fig. 2**)
- 3) Debido a que las integrinas se unen a moléculas de adhesión de la familia de las inmunoglobulinas que se expresan sobre el endotelio vascular (3,4), los leucocitos migran a través de las células endoteliales interactuando con la molécula de adhesión PECAM-1 (platelet endothelial-cell adhesion molecule (CD31)) expresada tanto sobre los leucocitos como sobre las membranas intercelulares de las células endoteliales (**Fig.2**)



FIGURA 2. El primer paso involucra una unión débil mediada por selectinas (rodamiento). Luego las quimioquinas (círculos azules) que son presentadas por los glicosaminoglicanos (líneas violetas) activan a las integrinas sobre los leucocitos, resultando en una adhesión firme entre las células endoteliales (amarillas) y los leucocitos (círculos violetes). Finalmente los leucocitos migran a través de las células endoteliales en respuesta a un gradiente de quimioquinas (círculos azules).

4) Los leucocitos migran siguiendo un gradiente de quimioquinas, el cual se genera por liberación de las mismas por células endoteliales y macrófagos como consecuencia de una injuria producida en el tejido (5). Así, los leucocitos llegan selectivamente al lugar donde se produce el proceso de inflamación, dependiendo del tipo de quimioquina que se secrete.

La quimioquina fractalquina fue la primera quimioquina-CX3C que se describió, es estructuralmente distinta de otros tipos de quimioquinas y su nombre sistemático es CX3CL1. Se expresa como una molécula transmembrana y su expresión puede ser inducida marcadamente sobre células endoteliales por citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 y IFN- γ (interferon γ) o con el ligando CD40. La fractalquina soluble puede ser liberada de la superficie de la célula por proteólisis exhibiendo actividad quimiotáctica eficiente para monocitos y células T (6). En el proceso de extravasación de leucocitos cumple una función dual actuando a la vez como molécula de adhesión y como quimioquina. La interacción entre la fractalquina y su receptor, CX3CR1, puede producir la adhesión celular sin involucrar a las selectinas, pudiendo también producir el proceso de transducción de señales para la activación de las integrinas (6).

El reclutamiento de leucocitos depende de la especificidad de las quimioquinas producidas en el sitio de inflamación

La IL-8 (interleuquina 8), actualmente CXCL8, y el MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), actualmente CCL2, son las quimioquinas más importantes para el reclutamiento de células polimorfonucleares (PMN) y monocitos, respectivamente. En la inflamación aguda el infiltrado es inicialmente de PMN y después de 24 a 48 horas predominan los macrófagos. Este proceso de transición entre estos dos tipos de leucocitos estaría relacionado a la cinética y propiedades funcionales de las quimioquinas IL-8 y MCP-1 respectivamente. Cuando los PMN y otras células son estimuladas por citoquinas inflamatorias, la IL-8 es producida tempranamente y por 24 horas, reclutando y activando localmente más PMN. Una prolongada producción de IL-8 puede producir una alta concentración de esta quimioquina en los vasos, lo cual inhibe la adhesión de PMN al endotelio y la extravasación de los mismos (7). La producción de MCP-1 está usualmente retardada pero sostenida por varios días, su producción no sensibiliza a las células y conduce a un tardío reclutamiento de monocitos (8,9). Es interesante destacar que la estimulación de neutrófilos con citoquinas inflamatorias por varias horas produce selectivamente MCP-1 y no IL-8 observándose además que el complejo IL-6-sIL-6Ra puede activar a las células endoteliales para secretar IL-8 y MCP-1 (10). Estas interrelaciones entre citoquinas y quimioquinas se producen en todos los procesos biológicos donde intervienen estas proteínas y es lo que hace tan dificultoso su estudio in vivo.

Regulación de la función de células endoteliales y células dendríticas por quimioquinas

Quimioquinas y células endoteliales. Durante mucho tiempo se consideró que las células endoteliales, que cubren la pared interna de los vasos sanguíneos, cumplían una acción pasiva, como si fuese un papel celofán que no deja pasar la sangre. Actualmente se sabe que participan en reacciones inmunes e inflamatorias produciendo y respondiendo a citoquinas y quimioquinas. Estos mediadores polipeptídicos solubles sirven para la comunicación entre células, tejidos y órganos. Las quimioquinas son fundamentales en el proceso de reclutamiento de leucocitos y son producidas por las células endoteliales en respuesta a moléculas involucradas en reacciones inflamatorias, inmunidad y trombosis. El repertorio de quimioquinas producidas por las células endoteliales incluye miembros de las familias CXC- (IL-8, epithelial-cell derived neutrophil-activating protein 78 (ENA-78)), growth related oncogen a (GRO- α), interferon-inducible protein 10 (IP-10) y CC- (MCP-1, MCP-3, RANTES) con la mayor cantidad de estudios focalizados sobre quimioquinas típicas como IL-8 y MCP-1. En general el espectro de acción de las quimioquinas se restringe a leucocitos, sin embargo hay evidencias que sugieren que esta superfamilia de mediadores inflamatorios pueden afectar la

función de las células endoteliales y nerviosas (11, 12)

Quimioquinas y Células Dendríticas Uno de los desarrollos recientes más interesantes en la biología de las quimioquinas es el estudio de la interrelación entre quimioquinas y células dendríticas (**Fig. 3**).

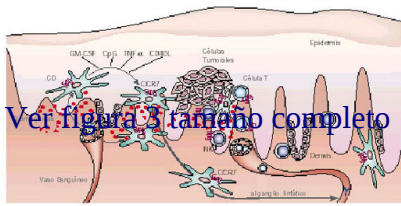


FIGURA 3: Las células dendríticas, después de captar el antígeno y madurar con GM-CSF, CpG, TNF α , CD40L, expresan el receptor CCR7 y migran hacia los ganglios linfáticos donde presentan el antígeno a las células T. Las células T activadas específicamente por el antígeno, producen la citoquina IL-2, que induce la proliferación de las células T en células memoria / efectoras. Las células T memoria específicas recirculan y utilizan mecanismos mediados por quimioquinas para extravasarse a los sitios de injuria, infección o crecimiento tumoral. CD40L: ligando de CD40, CpG: secuencia inmunostimuladora de DNA; CD: célula dendrítica; GM-CSF: factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos; TNF: factor de necrosis tumoral

Las células dendríticas (centinelas del sistema inmune) son las células presentadoras de antígenos más eficientes y son capaces de producir quimioquinas *in vitro* e *in vivo* constitutivamente o en forma inducida. Los progenitores de las células dendríticas entran a la sangre desde la médula ósea y se instalan en los tejidos no linfoides, donde se desarrollan como células dendríticas inmaduras (**Fig. 3**) con alta capacidad de captar y procesar antígenos y baja capacidad de estimular células T. La producción local de citoquinas inflamatorias como TNF, IL1, GM-CSF, CD40L (**Fig. 3**) y el encuentro con un antígeno promueve la maduración de las células dendríticas y como consecuencia la migración de las mismas hacia los nódulos linfoides regionales (13). Estas células maduras, se caracterizan por expresar moléculas coestimuladoras y poseer alta capacidad para presentar antígenos que estimulan la proliferación de células T. Los receptores de quimioquinas se expresan sobre las células dendríticas en forma específica. Así, las células dendríticas inmaduras expresan el receptor CCR6 y responden a la quimioquina CCL20/MIP3a/LARC (**Fig. 1, Fig. 3**) *in vitro*. Cuando estas células captan el antígeno, comienzan a madurar y expresan el receptor CCR7 el cual es fundamental para la migración hacia los nódulos linfoides ya que en los mismos se secretan las quimioquinas CCL20/MIP3b/ELC y CCL21/6Ckine/SLC (**Fig. 1, Fig. 3**) cuyo receptor es CCR7. CCL20 y CCL21 forman un gradiente que hace migrar a las células dendríticas maduras a los nódulos linfoides, donde son capaces de activar células T de antígenos específicos (14). Estos y otros estudios (8) sugirieron que la expresión de receptores de quimioquinas en las células dendríticas, es un fenómeno específico que posee una función durante la respuesta inmune.

Referencias

1. Mantovani A , 1999. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunology Today* 20 : 254-257
2. Zlotnik A ,Yoshie O, 2000. Chemokines: A new classification system and their role in immunity. *Immunity* 12: 121-127
3. Springer T.A ,1994. Traffic signal for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 76: 301-314
4. Bevilacqua M P, Nelson R M, 1993. Selectins. *J. Clin. Inv.* 91: 379-387
5. Newman P J, 1997. The biology of PECAM-1. *J. Clin. Inv.* 100: S25-S29
6. Umehara H, Bloom E T , Okazaki T, Domae N, Imai T, 2001. Fractalkine and vascular injury. *TRENDS in Immunology* 22: 602-607

7. Gimbrone M A, Obin M S, Brock A F, Luis E A, y col. 1989. Endothelial interleukin-8: a novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions. *Science* 246: 1601-1603
8. Sallusto F, Palermo B, Lenig D, Miettinen M, Matikainen S, Julkunen I, Foster R, Burgstahler R, Lipp M, Lanzavecchia A, 1999. Distinct patterns and kinetics of chemokine production regulate dendritic cell function. *Eur. J. Immunol.* 29: 1617-1625
9. Yamashiro S, Kamohara H, Yoshimura T, 1999. MCP-1 is selectively expressed in the late phase by cytokine-stimulated human neutrophils: TNF α plays a role in maximal MCP-1 mRNA expression. *J. Leukoc. Biol.* :65, 671-679 (1999)
10. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julián F, Mantovani A, Farnarier C, 2003. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation *TRENDS in Immunol.* 24: 25-29
11. Mantovani A, Bussolino F, Introna M, 1997. Cytokine regulation of endothelial cell function: from molecular level to the bedside. *Immunol. Today* 18: 231-240
12. Asencio V C, Campbell I L, 1999. Chemokines in the CNS, plurifunctional mediators in diverse states. *Trends Neurosci.* 22: 504-512
13. Homey B, Muller A and Zlotnik A, 2002. Chemokines: Agents for the immunotherapy of cancer? *Nature Reviews* 2: 175-184
14. Kellerman S A, Hudak S, Oldham E R, Liu J and McEvoy, 1999. The CC chemokine receptor -7 ligands 6 Ckine and macrophage inflammatory protein 3 beta are potent chemoattractants for in vitro and in vivo derived dendritic cells. *J. Immunol.* 162: 3859-3864

Química Viva

ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista Química Viva

Volumen 2, Número 2, Agosto de 2003

ID artículo: F1017

DOI: no disponible

[Versión online](#)