

300627

30



UNIVERSIDAD LA SALLE

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS

INCORPORADA A LA U. N. A. M.

PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE
INTERLEUCINA 10 "IL-10"

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
GABRIELA MEZA SUAREZ

ASESOR DE TESIS:

Q.F.B. JOSE ANTONIO GARCÍA MACIAS

MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A DIOS por darme la vida y permitirme estudiar una carrera tan bonita, y sin cuya presencia la vida sería más difícil.

A mis padres por su apoyo incondicional en todo lo que he hecho en la vida y que con su cariño y consejos me han llevado por el camino correcto, y a mi hermana Marcela por ser la mejor hermana del mundo.

A Louis por estar siempre a mi lado y ser uno de los apoyos mas grandes.

A mis amigos, Tere, Alejandra, Fabiola, Vicky, Luis Javier, Mauricio M., Alejandra M., Gabriel C., por que pasamos tantos momentos inolvidables de alegría, tristeza y logros.

A mis profesores que con su dedicación en la enseñanza hacen posible que uno alcance metas y logre objetivos en el mundo maravilloso de la Química, Biología y Farmacia, en especial a Joaquín González y a Enrique Calderón que con sus consejos he aprendido mas de la vida.

A Jose Antonio García, que no por ser el último es el menos importante, que siempre estuvo ahí para guiarme y transmitirme todo su amor por la Inmunología y la Genética y que con su ayuda fue posible realizar este trabajo.

ÍNDICE.

I. OBJETIVOS.	1
II. INTRODUCCIÓN.	2
III. GENERALIDADES.	4
IV. INTERLEUCINA 10 EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE.	9
V. PARTICIPACIÓN DE IL-10 EN EL FENÓMENO INFLAMATORIO.	21
VI. PARTICIPACIÓN DE IL-10 EN LA RELACIÓN MATERNO-FETAL.	29
VII. HOMOLOGÍA ASOCIADA A EPSTEIN BARR.	35
VIII. POSIBLE APLICACIÓN EN LA TERAPÉUTICA.	43
IX. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.	45
X. GLOSARIO.	50
XI. BIBLIOGRAFÍA.	56

OBJETIVOS.

*** REALIZAR EL ESTUDIO DEL ARTE SOBRE INTERLEUCINA 10.**

**a) ESTUDIAR EL PAPEL DE INTERLEUCINA 10 EN LA REGULACION DE LA
RESPUESTA INMUNE.**

**b) ANALIZAR PROPUESTAS SOBRE LA PATOGENICIDAD DEL VIRUS EPSTEIN
BARR (EBV), EN RELACION A LA INTERLEUCINA 10.**

c) PROPONER TRATAMIENTOS CLINICOS A BASE DE INTERLEUCINA 10.

INTRODUCCIÓN.

Interleucina 10 (IL-10), conocida en un principio como factor inhibitorio de síntesis de Citocinas (CSIF), es una proteína no ácida resistente de 35 a 40 kDa (4,9,19), que es producida por linfocitos Th2, y actúa inhibiendo la síntesis de la mayoría de las citocinas producidas por linfocitos Th1.

Interleucina 10 presenta un gran poder inhibitorio de alrededor de un 90% sobre el IFN- γ (Interferón gamma), también inhibe la actividad de macrófagos y monocitos de numerosos procesos inflamatorios, al TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral alfa); suprime la producción de óxidos de nitrógeno (reactivos intracelulares que ayudan a la célula a la eliminación de parásitos intra y extracelulares).

Al mismo tiempo que IL-10 es un potente inmunosupresor de las funciones del Macrófago, presenta actividad inmunoestimulante en células B aumentando su proliferación y diferenciación para la secreción de grandes cantidades de IgM, IgG e IgA.

Las razones de estudio de esta interleucina son variadas y de importancia; una de ellas es la habilidad de IL-10 para suprimir la producción de monocinas inflamatorias y su regulación del agente antiinflamatorio IL-1ra, que sugiere su capacidad para utilizarse como potente agente antiinflamatorio en una variedad de situaciones clínicas como sépsis bacteriana, artritis reumatoide y psoriasis.

Se ha comprobado a su vez que IL-10 puede proteger a ratones de la muerte por choque endotóxico, lo que se puede extrapolar a situaciones clínicas. La capacidad de IL-10 para suprimir citocinas derivadas de células T (IFN- γ , IL-2 y TNF- α), aunado a la supresión de monocinas (factores solubles producidos por monocitos y macrófagos), la hace atractivo candidato para prolongar la supervivencia en alotransplantes y en el tratamiento de enfermedades inmunes mediadas por células T como Diabetes mellitus tipo 1 y esclerosis múltiple.

Es necesario mencionar dos fenómenos relacionados a IL-10: la homología existente entre el factor vIL-10 producido por el virus Epstein-Barr (EBV) y IL-10 humana, donde la vIL-10 le confiere al virus capacidades especiales de supervivencia en el organismo; y la relación existente entre IL-10 y la tolerancia inmunológica de la madre con relación al feto durante el embarazo.

GENERALIDADES .

Regulación de la Respuesta Inmune.

Linfocitos T.

Los Linfocitos T se diferencian en el Timo a partir de células progenitoras que llegan por circulación sanguínea procedentes del hígado fetal o médula ósea; participan en varios procesos inmunológicos además de la regulación de producción de Ab's. Tienen la capacidad de buscar partículas o células antigénicas y de intervenir con los Macrófagos para promocionar la destrucción mediante mecanismos citotóxicos y fagocíticos que se conocen como *Inmunidad mediada por células*.

Los linfocitos T son capaces de reconocer antígenos en el contexto de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC-Major Histocompatibility Complex-). A lo largo de su diferenciación los linfocitos T también experimentan cambios en la expresión de marcadores de superficie, a estos se les ha denominado posteriormente CD (del inglés Cluster of Differentiation, es decir, grupo de diferenciación), estos se encuentran agrupados del CD1 al CD8 y del CD25 al CD31 fundamentalmente.

Los mas importantes para los fines de este estudio son:

CD4 y CD8 .- Se encuentran presentes juntos en timocitos inmaduros y por separado en los linfocitos T TCR α/β y γ/δ maduros. Los linfocitos T TCR α/β , de los cuales hablaremos, se dividen en dos grandes grupos: los CD4+ principalmente cooperadores y los CD8+ que en su mayoría son citotóxicos.

Los linfocitos T CD8+ reconocen a los antígenos sólo si éstos van unidos a la superficie de células que presenten al MHC clase I, que se encuentra expresado en todas las células del organismo (con excepción de los glóbulos rojos o hematíes y células del trofoblasto que está implicado en la fijación e implantación del cigoto o huevo y en el desarrollo de la placenta)(1). Los linfocitos T CD8+ se dedican principalmente a destruir a otras células, por lo cual son de vital importancia en infecciones con microorganismos intracelulares, trasplantes, enfermedades autoinmunes y en enfermedades provocadas por células neoplásicas, es por esto que se les ha denominado CTL (Cytotoxic T lymphocytes).

Los linfocitos CD4+ al igual que los CD8+ solo reconocen antígenos si estos le son presentados por los antígenos de superficie MHC pero de clase II que se encuentran presentes en Linfocitos B y en las células del SFM (Sistema Fagocítico Mononuclear). Esta subpoblación tiene dos funciones principales: producir hipersensibilidad retardada (DTH -Delayed Type Hypersensitivity-) donde se involucra al IFN- γ y se presenta infiltración granulocítica con edema y derrame vascular; y cooperar con el resto de las

células del sistema inmune para facilitar la respuesta, es por eso que se les ha denominado Th (T helpers o células T cooperadoras). Su cooperación es necesaria tanto para la respuesta humoral (LB), como para la celular (LT CD8+) y la activación de otras poblaciones celulares como macrófagos, células NK (Natural Killers), etc.

Citocinas de las células T murinas y humanas.

Después de haber sido separados los linfocitos en dos grupos B y T, evidencia posterior en 1986 sugirió la división de las Células Th en dos grupos fundamentales basado en los patrones de secreción de citocinas constituyendo los Th1 y Th2. (2)

Las células Th1, en el sistema murino, se caracterizan por la producción de Interleucina 2 (IL-2), Interferón γ (IFN- γ), Factor Necrosante de Tumores β (TNF- β) que le confieren capacidad para inducir actividad microbicida en macrófagos, CTL's, NK, etc. (respuesta celular), mientras que las células Th2 producen Interleucinas 4,5,6,10 y 13, que actúan como cooperadoras para Células B en su producción de anticuerpos (9). Se han encontrado células que producen tanto IL-2, IFN- γ e IL-4 y han sido denominados como Th0, que se cree es un estadio previo a la diferenciación de Células Th1 y Th2 (5) (Fig. 1). Las células T CD8+ producen las citocinas de células Th1, aunque la producción de IL-2 es muy baja o nula (9).

Las principales Citocinas y sus características son:

SECRECION DE CITOCINAS POR CELULAS T CD4⁺

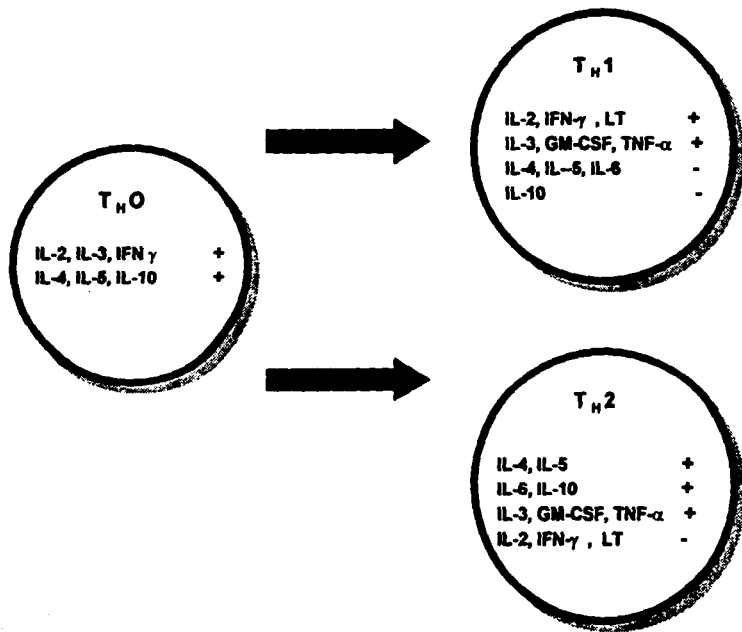


Fig 1

IL-1.- Factor producido por Macrófagos, capaz de activar linfocitos T durante la interacción de estos con el Ag. Cabe mencionar que esta Interleucina es una monocina (4).

IL-2.- Hormona de crecimiento producida inicialmente por células Th0 y que al diferenciarse a células Th1 se continúa la producción, pero si la diferenciación es a Th2, la producción se termina. También es producida por células CD8+ y NK.

IL-3.- Sintetizada por todas las células T, incluyendo Th1, Th2 y CTL. Estimula la proliferación y diferenciación de progenitores hematopoyéticos e induce la formación (*in vitro*) de colonias de Macrófagos, granulocitos, megacariocitos y linajes de mastocitos (3), sin embargo no es producida por células de la médula hematopoyética.

IL-4.- Favorece la diferenciación a células Th2, principal hormona de crecimiento para Th2, provoca la activación del LB. Es esencial para la producción de IgE (responsable de la hipersensibilidad tipo I), su ausencia significa una superproducción de IFN- γ (6).

IL-5.- Favorece el crecimiento y diferenciación de eosinófilos, aumenta la secreción de IgA por células B estimuladas con LPS (lipopolisacáridos). Estimula la proliferación de Linfocitos B (3).

IL-6.- Estimula la proliferación de plasmocitomas, hibridomas, timocitos y células

progenitoras hematopoyéticas. Induce la formación de CTL's a partir de timocitos. Estimula a Linfocitos B para su diferenciación a células plasmáticas (3).

IL-10.- Regulador de células Th1, hormona de crecimiento de Linfocitos B CD5+, es un inmunosupresor de macrófagos, inmunoestimulante de células B y tiene un elevado poder inhibitorio sobre IFN- γ (7).

IL-12.- Producido por macrófagos que se encuentran infectados por microorganismos intracelulares. Su función es provocar la diferenciación de células Th0 para la producción de IFN- γ (8), y la estimulación de células NK para la producción también de IFN- γ .

IL-13.- Al igual que IL-4, se ha demostrado que puede provocar el "Switch" de IgM a IgE (8).

TNF.- Producido por células Th1 y macrófagos, tiene la capacidad de eliminar células neoplásicas. Se divide en α y β . Posee actividad sistémica por lo que puede provocar choque endotóxico.

IFN- γ .- Monocina activadora de células NK y Linfocitos T CD8+ para la eliminación de microorganismos intracelulares. Inhibe la actividad de células Th2 y aumenta la expresión de MHC II. En células B induce la proliferación y es antagónico a todas las actividades de IL-4 en células B.

INTERLEUCINA 10 EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INMUNE.

Como se mencionó con anterioridad IL-10 es producida por células Th2, LB murinos, linfomas de LB, mastocitos (13) y macrófagos (4); siendo la principal fuente de síntesis los monocitos y macrófagos (17).

En general todos los datos presentados a lo largo de esta recopilación se referirán a estudios realizados con IL-10 de origen murino generalmente sintetizada en el laboratorio, salvo en los casos en que se mencione expresamente la utilización de IL-10 de origen humano. A continuación se mencionan algunas características comparativas entre ambos tipos de interleucinas:

Estructuralmente la IL-10 humana presenta alrededor de un 80% de homología con la secuencia de nucleótidos murinos, al probar la IL-10 humana sobre células murinas se observó la misma actividad, además también inhibe al IFN- γ y la proliferación de LT humanos (13). Se observó que hIL-10 (IL-10 humana) reduce la proliferación de LT en un 55% de efectividad (13), y al probarla sobre linfocitos CD4+ murinos fueron inhibidos en un 91% y los linfocitos CD8+ en un 88% (13).

Recientemente se ha encontrado un grupo de células T CD4+ humanas, que secretan un patrón de citocinas similares al murino de los fenotipos Th1 y Th2 (13), ésto nos permitirá en un futuro establecer si las respuestas y síntesis que responden al

estímulo de IL-10 en el sistema murino son aplicables al sistema humano.

l) Actividad de IL-10 sobre Células del Sistema Inmune.

Interleucina 10 presenta varias actividades sobre diferentes tipos de células del sistema inmune. Dentro de este grupo se encuentran:

a) Células T.-

De acuerdo a investigaciones previas, se ha encontrado que IL-10 es producida por Linfocitos T, del tipo Th2, inhibe la síntesis de Citocinas del grupo Th1 y por lo tanto provoca una regulación por inhibición cruzada (3), es decir, que al ser estimulada la producción de IL-10, automáticamente la producción de las Citocinas del patrón Th1 queda inhibida, se ha encontrado además que IL-10, es un factor de crecimiento importante para Linfocitos Th2, siempre y cuando se encuentre en conjunción de IL-2 y/o IL-4 (2), lo cual nos revela una actividad de cofactor de crecimiento. En cultivos en donde se encuentra presente IL-2 e IL-10 se observa, al comparar contra el control, que esta última incrementa la frecuencia de precursores murinos de Linfocitos T citotóxicos, aumentando el tamaño de la clona así como el potencial lítico cuando éstos son probados contra los blancos apropiados (4).

La inhibición de la proliferación de los Linfocitos T debida a IL-10, se puede presentar en las dos etapas del desarrollo de estas células, es decir, cuando se presentan

como células quiescentes (células que nunca antes has sido activadas) y como células de memoria, presentando así un carácter inhibitorio total (13), esta inhibición de la proliferación se debe en parte a que IL-10 suprime la producción endógena de IL-2 (principal hormona de crecimiento) requerida para el crecimiento de las células T (13).

IL-10 es un factor citotóxico de Células CD8+, promueve la proliferación de las clones CTL's (Citotoxic T Lymphocytes) (2), para lograr el efecto citotóxico sobre los linfocitos CD8+ es necesario que IL-10 se administre a lo largo del desarrollo del cultivo y desde estados tempranos para lograr un buen efecto (2); el desarrollo de la citotoxicidad es antígeno-específico (2).

Como se mencionó con anterioridad IL-10 inhibe la Síntesis de Citocinas de Células Th1 y debido a que los CTL's sintetizan el mismo patrón de Citocinas, se observó que IL-10 es capaz de inhibir esta síntesis pero en un menor grado; esto se puede deber a que tal vez los sitios de unión o puntos de reconocimiento no sean iguales ni tan efectivos en el CTL como en Th1 (12), IL-10 no es capaz de inhibir su proliferación (9).

b) Timocitos.-

Se ha comprobado que IL-10 no presenta actividad *per se* en cultivos de timocitos, es necesaria su interacción con otras Interleucinas para producir alguna reacción (1,2), específicamente promover el desarrollo de estos (13).

c) Macrófagos y Monocitos.-

Dentro de las principales funciones que presenta IL-10 sobre los macrófagos, es que inhibe su capacidad de estimular a las células Th1 para su proliferación y producción de Citocinas, sin embargo a pesar de que los Linfocitos B y las Células dendríticas murinas también funcionan como APC's (Células Presentadoras de Antígeno), IL-10 no produce ninguna inhibición de la estimulación por esta vía para la producción de Citocinas por Th1 (4,14). Se ha comprobado que la IL-10 de origen endógeno suprime la síntesis de IL-10 por macrófagos y monocitos sugiriendo una regulación negativa de sí misma (4).

En general podemos decir que a IL-10 se le considera como "deteriorante" de la función de las APC's (3), ya que inhibe la síntesis de citocinas producidas por Células Th1 que fueron activadas por macrófagos (14). Esta supresión de la función de APC tanto de macrófagos como de monocitos puede ser debida en parte a la habilidad que presenta la Interleucina para disminuir la expresión del MHC clase II (Complejo Principal de Histocompatibilidad clase II) en monocitos humanos y macrófagos peritoneales murinos (4) (Fig.2), sin embargo, esta supresión se realiza siempre que no estén relacionados con la interacción del MHC II y del TCR (3); a pesar de que IL-10 presenta poder inhibitorio en las facultades de presentación de los macrófagos y de los monocitos, no suprime completamente la producción de proteínas (Citocinas), debido a que no tiene efecto sobre la expresión del factor de transformación de crecimiento β (TGF- β) (4), en el caso de los macrófagos peritoneales murinos provoca un cambio morfológico (14); e inhibe también la función citotóxica del macrófago (17).

PRESENTACION DEL ANTIGENO.

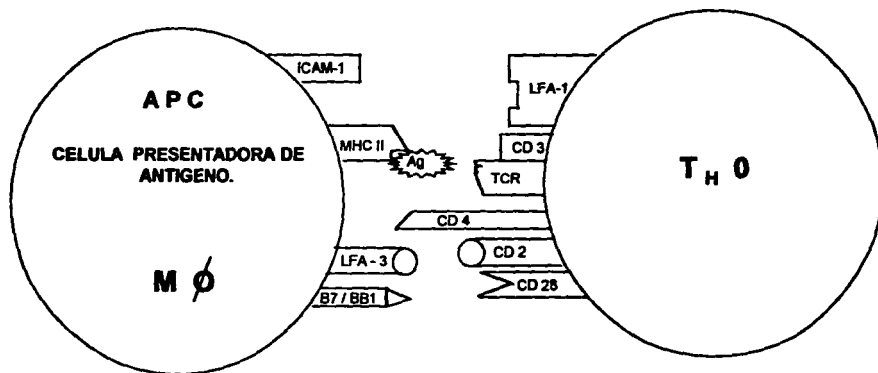


Fig 2

d) Linfocitos B.-

A pesar de que IL-10 es un potente inmunosupresor de las funciones del macrófago, presenta efectos inmunoestimuladores sobre el Linfocito B, en LB activados aumenta tanto la proliferación como la diferenciación a células secretadoras de Ab, esto se demostró utilizando Células B (LB) humanas. En éste sistema IL-10 aumentó la síntesis de DNA y la expansión de las Células B activadas, induciéndolas a una diferenciación a células productoras de Ab que secretan gran cantidad de IgM, IgG e IgA (4). En presencia de IL-10, los LB demostraron tener mayor sobrevivencia y viabilidad en cultivo, pero no proliferaron. IL-10 induce un aumento en la expresión de MHC II en LB no estimulados (12, 13), este efecto fue revertido al utilizar los anticuerpos anti-IL-10 y anti-IL-4. Tampoco presentó inducción de CD23 (12).

e) Mastocitos.-

Al igual que en otros sistemas celulares IL-10 por sí sola no presenta inducción en la proliferación de mastocitos (Clona M c/9), sin embargo, en unión con IL-3 a una baja concentración es efectiva (datos experimentales). Es importante mencionar que para el caso de los mastocitos y sus progenitores, IL-3 es su principal hormona de crecimiento (15); al probar la eficacia de IL-10 con IL-4 en un cultivo de mastocitos se encontró que la unión de ambos es casi tan efectiva como la presencia de IL-3 sola, sugiriendo que la unión de IL-4 e IL-10 podría soportar un crecimiento aún en ausencia de IL-3 (15); al colocar las tres Interleucinas en un cultivo, se observó que el desarrollo era muy superior a las condiciones antes ensayadas, de lo que se dedujo que la proliferación de los

mastocitos requiere de una interacción múltiple, confirmando que como en otros casos es necesaria la presencia de varias Citocinas para lograr un desarrollo completo. Debido a las implicaciones proliferativas que presenta IL-10 con respecto a los mastocitos, es posible que presente un importante papel en la mastocitosis (fenómeno inflamatorio) (15).

ii) Relación de IL-10 con otras Citocinas.

El punto más importante de la actividad de IL-10 con relación a otras Citocinas es su capacidad de inhibir la producción de IFN- γ por las células Th1 al deteriorar la función de las APC's (células presentadoras de antígeno) (3) mediada por IL-2 (3). La inhibición de la producción de IFN- γ por IL-10 es de más del 90%, esta interleucina no produce inhibición de IFN- γ en las primeras 8 hrs después de la estimulación, pasadas las primeras 8 hrs la inhibición es altamente eficiente; además IFN- γ se sintetiza por períodos largos de tiempo lo que facilita su inhibición en comparación con aquellas citocinas que se producen en las primeras 8 hrs (9,12). La inhibición de IFN- γ es tan completa que esta reacción es usada como ensayo biológico (12).

En experimentos realizados en ratones donde la producción de IL-10 es suprimida mediante el uso de anticuerpos, se observa un incremento muy importante de IFN- γ , esto es congruente si consideramos que en ensayos *in vitro* IL-10 inhibe la producción de IFN- γ mediante la inhibición de Th0, Th1 y células NK (4). El incremento de IFN- γ endógeno

conlleva a la depleción de una subpoblación de células B denominadas Ly-1, CD5+ o B-1B; esta depleción se refleja en la disminución de células B peritoneales, en la cantidad de IgM e IgA circulantes y por la respuesta específica a dos antígenos bacterianos: fosforil colina y α -1,3 dextran, todas actividades atribuibles a las células Ly-1 (4).

IL-10 también inhibe la síntesis de citocinas por células Th1, si bien la respuesta al factor de crecimiento no es afectada (9), la reducción de IL-2 por IL-10 (3,9) puede resultar en la disminución de la proliferación de las células (9). Sin embargo, es importante mencionar que IL-10, IL-2 e IL-4 actúan como factores de crecimiento en condiciones experimentales para células T (2). En comparación con IL-4, IL-10 es mucho más eficiente en la inhibición de IL-6, TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral α) e IL-1 cuando son producidas por macrófagos al ser activados por concentraciones altas de LPS (Lipopolisacáridos) (14).

En el caso de la activación de monocitos por LPS, son producidas las citocinas inflamatorias (IL-1 β , IL-6, IFN- α , GM-CSF y TGF- β 2) que estimulan la síntesis de IL-10, esta última posteriormente se autorregula y regula a las otras (17), de manera que entre estas Citocinas e IL-10 existe un ciclo autorregulatorio. Con estudios posteriores se encontró que TNF- α *per se*, en comparación con las citocinas inflamatorias es más eficiente en la inducción de la producción de mL-10 RNA (RNA mensajero de IL-10) y la secreción de IL-10 (17). TNF- α *in vitro* induce la síntesis de mL-10 RNA de 20 a 26 veces más que el control, mientras que las citocinas inflamatorias inducen cuando mucho 2 o 3

veces más (17), demostrando así que TNF- α tiene un rol mas importante en la secreción de IL-10 inducida por LPS.

TNF- α es único en comparación con otras Citocinas, en su capacidad para regular la expresión de IL-10 en PBM humanos (Monocitos de Sangre Periférica), tanto en la síntesis de mRNA como en la secreción de la proteína (17). Se comprobó que la vida media del mRNA de IL-10, y sus efectos sobre ella pueden ser atribuidos al efecto del TNF- α sobre la transcripción de IL-10 (17).

Debido a que TNF- α induce la expresión de IL-10 y ésta suprime la expresión de TNF- α , es evidente entonces que existe autorregulación (17). Los LPS son más eficientes que TNF- α en la inducción de IL-10, ya que los LPS no solo actúan a nivel del mRNA, sino también a nivel de la secreción de la proteína (17).

IFN- γ e IFN- α antagonizan con TNF- α en la producción de mL-10 RNA, este resultado fue inesperado ya que IFN- γ actúa sinérgicamente con TNF- α en varias circunstancias como por ejemplo: inhibición de la replicación viral, anabolismo adipocítico y la proliferación celular, además ambas inducen la activación del macrófago para realizar fagocitosis, muerte parasitaria y la inducción de la expresión de MHC clase I y II. La relación de IFN- γ para antagonizar con TNF- α , es una de las pocas relaciones no sinérgicas de estas citocinas (17). Una posible aplicación de este antagonismo de TNF- α /IFN- γ se relaciona a la reciente observación de que IL-10 inhibe la muerte de

parásitos mediante la activación de macrófagos por IFN- γ , en parte al inhibir la producción de TNF- α . En esta observación, la supresión de TNF- α induce la síntesis de IL-10 por el estímulo de IFN- γ garantizando que la muerte por macrófagos está favorecida por la secreción de TNF- α (17).

iii) IL-10 en la Respuesta Inmune.

IL-10 presenta un papel importante en la iniciación de la respuesta inmune ya que genera la producción tanto de anticuerpos por la proliferación de las células del Sistema Inmune, la activación de ciertas células del proceso inflamatorio y el desarrollo del fenómeno DTH ("Delayed Type Hypersensitivity", Hipersensibilidad retardada) que es efectivo contra infecciones locales y en especial con parásitos intracelulares (3). Como se ha mencionado anteriormente IL-10 presenta la capacidad de disminuir la reacción de repuestas mediadas por células Th1 y disminuir la reacción DTH(4), lo cual deja hasta cierto punto al organismo vulnerable a ciertos ataques. La respuesta mediada por células Th2 (alta producción de IL-4 e IL-5) está asociada a niveles altos de Ab, en cambio, la respuesta con células Th1 (alta producción de IFN- γ) está asociada con fuertes síntomas de DTH y generalmente favorece la supresión de la respuesta inmune humoral (12). La activación de Th2 no sólo incrementa el nivel de IgE (responsable de la respuesta alérgica), sino también incrementan el número y crecimiento de células con receptores para IgE (células cebadas o mastocitos)(9), debida a IL-3, IL-4 e IL-10 (12) que pueden usarlo como activador para provocar una respuesta alérgica más fácilmente (9); además de mediar la

respuesta alérgica, las células Th2 actúan sobre el aumento de crecimiento de eosinófilos y la diferenciación debida a IL-5 (12).

La respuesta DTH involucra la presencia de IFN- γ , infiltración granulocítica con edema debida a derrame vascular (9,12) y activación de macrófagos (12); como se mencionó arriba, la respuesta DTH es efectiva contra infecciones especialmente aquellas en donde intervienen parásitos intracelulares, es importante mencionar que la producción de Ab y la respuesta DTH son mutuamente **exclusivas** en el ratón (9).

El nivel de IL-10 producido por células B que han sido activadas policlonalmente en algunas infecciones pueden ser importantes en la activación de una respuesta Th1 necesaria para destruir al organismo invasor (3).

Durante infecciones parasitarias, especialmente con helmintos, la respuesta inmune es principalmente de tipo Th2, donde las cantidad de IL-4 e IL-5 son altas y las de IFN- γ bajas; se sabe que IL-10 está implicada en la supresión de IFN- γ al ser mediador supresor de la función de células Th1 (12). En algunos casos de infección con huevecillos estos estimulan la activación de IL-10 y por lo tanto la supresión de IFN- γ , lo que conlleva a la supresión del fenómeno DTH por la acción de IL-10, provocando un efecto dementorio en la respuesta antiparasitaria, en donde la respuesta DTH es esencial para la cura de enfermedades como Leishmaniasis, Lepra y Tuberculosis (12).

IL-10 también suprime la producción de óxidos de nitrógeno (metabolitos intracelulares) que se encuentran relacionados con la eliminación de parásitos intra y extra celulares (4).

En experimentos realizados con ratones tratados desde edad temprana con anti-IL-10, se encontró que estos ratones presentan una susceptibilidad incrementada a morir por choque endotóxico (presencia de niveles altos de LPS), debido a un elevado número de monocinas circulantes, aunque este fenómeno puede deberse no sólo a la ausencia de IL-10 sino también a la sobre producción de IFN- γ (4).

Debido a que IL-10 sólo actúa, cuando las APC's están presentes, se ha sugerido que ésta puede actuar inhibiendo la presentación de Ag o bien la producción de una señal coestimulante requerida por las células T (9,14). Es posible que IL-10 regule una actividad coestimuladora necesaria para una óptima secreción de citocinas por Th1 en respuesta a los macrófagos más el antígeno (14), o bien, que IL-10 interfiera con la acción de estimulación de Th1 mediante el macrófago o que el coestimulador sea tan lábil, que en situaciones experimentales no ha sido posible identificarlo en el sobrenadante del cultivo (14). Otra opción es que IL-10 inhiba la expresión de un coestimulador unido a membrana (esto explicaría la necesidad de la APC para estimular a Th1) que no podrían ser reemplazados por un coestimulador (14). Una explicación alternativa para el mecanismo de inhibición de Th1 por IL-10, es que ésta provoque en el macrófago la producción de un factor que actúe posteriormente en la célula T para inhibir la secreción de citocinas (14). La presencia de IL-10 inhibe la síntesis de Citocinas por células Th1 a un nivel tal

que deja que las APC's correspondientes a LB actúan por si solas (14).

Se sugiere que la producción de Citocinas como IL-6 y TNF- α , está regulada por IL-10 que a su vez es regulada por IFN- γ producido por células T activadas y por células NK (14).

PARTICIPACION DE IL-10 EN EL FENOMENO INFLAMATORIO.

La mejor definición de la inflamación es como la reacción del tejido vivo vascularizado a una agresión local. La respuesta inflamatoria está estrechamente relacionada con el proceso de reparación. La inflamación destruye o aísla al agente productor de la lesión y pone en marcha una serie de reacciones que generalmente curan y reconstruyen el tejido lesionado. Sin la inflamación, las infecciones no serían controladas, ni curarían las heridas, y los órganos lesionados tendrían úlceras permanentes.

Es habitual pensar en las bacterias y otros microorganismos como causa única de la inflamación, pero ésta puede ser también provocada por quemaduras, radiaciones y traumatismos tanto físicos como químicos (toxinas y sustancias cáusticas) y los tejidos necrosados.

La inflamación se divide en aguda y crónica. La *inflamación aguda*, tiene una duración relativamente corta, que va desde unos minutos a varias horas o hasta dos días, y sus principales características son la exudación de líquido y proteínas plasmáticas (edema) y la migración leucocitaria, predominantemente de neutrófilos. La *inflamación crónica* es menos uniforme y de mayor duración, la inflamación crónica se asocia histológicamente a la presencia de linfocitos y macrófagos.

La evolución de la respuesta inflamatoria se ve influida por una serie de

mediadores químicos que actúan conjunta o secuencialmente, dentro de éste fenómeno se encuentran las células circulantes con importancia como son: neutrófilos, monocitos, eosinófilos, linfocitos, basófilos y plaquetas. Las células del tejido conjuntivo son las células cebadas que están en contacto con los vasos sanguíneos (fibroblastos y macrófagos) (Fig.3).

Antes de hablar de la relación de IL-10 con la inflamación, es necesario establecer ciertos términos relacionados para comprender mejor el desarrollo del tema. El escape de líquido, proteínas, células sanguíneas del sistema vascular y detritus celulares hacia el tejido intersticial o cavidades corporales se denomina *exudación*. El edema es el exceso de líquido en el tejido intersticial. El pus, exudado purulento, es un exudado inflamatorio rico en leucocitos (en su mayoría neutrófilos) y detritus de las células. En el pus existen enzimas lisosómicas y el grado de proteólisis puede ser variable.

Desde la época de Cornelio Celso (siglo primero D.C.), se describieron los cuatro signos de la inflamación: rubor, tumor, calor y dolor. Un quinto signo, la pérdida de la función, fue añadido posteriormente.

Los pasos a seguir durante un proceso inflamatorio descritos brevemente son:

- 1.- Vasoconstricción transitoria de las arteriolas.
- 2.- Vasodilatación, que afecta primero a las arteriolas y luego provoca la formación de lechos vasculares; produciéndose así un incremento en el flujo vascular que

causan el dolor y el enrojecimiento.

3.- Menor velocidad de la circulación, como resultado del incremento de la permeabilidad de la vascularización.

4.- Posteriormente comienza a observarse el desplazamiento de leucocitos, principalmente neutrófilos, hacia el endotelio vascular.

Las reacciones inflamatorias frecuentemente son acompañadas por un incremento de la permeabilidad vascular, que puede ser provocada por numerosos factores como histamina, serotonina, prostaglandina E2, factor activador de plaquetas, substancia P, IL-8 y TNF (30).

La acumulación de leucocitos polimorfonucleares (PMN), principalmente neutrófilos y monocitos es una característica sobresaliente de la inflamación (23, 29). Los leucocitos engloban y degradan las bacterias, inmunocomplejos y restos celulares necróticos y sus enzimas lisosómicas contribuyen a la respuesta defensiva.

Los PMN estimulan y amplifican la migración de células y un posible mecanismo por el cual ocurre este fenómeno es la producción de ciertas citocinas, que proveen el estímulo adecuado (23). Esta migración de células se define como quimiotaxis, que es una migración unidireccional, orientada hacia un sitio específico (23).

Los PMN capaces de secretar IL-8, TNF e IL-1 β , tienen un papel crítico en la

función de la eliminación del agente agresor (23). Se sabe que los principales mediadores inflamatorios producidos por macrófagos y monocitos son: IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF (Factor estimulante de las colonias de granulocitos y macrófagos), G-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos) y TNF- α (4,24,31).

Además de estos factores, las células Th1, secretan también IL-2 e IFN- γ , que inducen preferentemente la activación de macrófagos y el fenómeno DTH (14). Como se ha mencionado con anterioridad en el capítulo IV, el fenómeno DTH representa una de las manifestaciones de la inmunidad mediada por células mas importante en el proceso inflamatorio. El DTH, se desarrolla principalmente como resultado del paso de células T CD4+ sensibilizadas a un Ag, al sitio de reto antigénico, con el subsecuente reclutamiento de células (quimiotaxis), la producción de mediadores inflamatorios (29,30), reclutamiento de células efectoras no antígeno-especificas, deposición de fibrina y el incremento de la permeabilidad vascular mencionado con anterioridad (30). Las células T CD4+ sensibilizadas extravasan el sitio de reto, reclutan principalmente macrófagos y desarrollan el edema (29).

IL-10 puede ser incluido en el grupo de IL-4, TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 y el factor desactivador de macrófagos al ser inhibidores de la síntesis de NO y de la función microbicida (20).

Se ha encontrado que los LPS al estimular a los monocitos producen inicialmente

la síntesis de las citocinas inflamatorias, llevando después a la producción de IL-10 que regula a la baja la producción de citocinas inflamatorias y de sí misma (17). Se ha encontrado en experimentos *in vitro*, que IL-10 inhibe la producción de citocinas en macrófagos activados (14,24,20) y la liberación de intermediarios oxidantes (20). Se realizaron estudios comparativos entre IL-4 e IL-10 para verificar su efectividad como inhibidores de las citocinas inflamatorias y la capacidad destructiva del macrófago (20), y se encontró que IL-10 es mucho más efectiva, aún en concentraciones altas de LPS (14).

La principal función de IL-10 parece ser la inhibición de la producción de IFN- γ y en algunos casos de la producción de IL-2 por células Th1, CD4+, CD8+ y células NK (20,21). Se sabe que IFN- γ es un importante mediador de la respuesta inmune contra la infección, e IL-10 es un importante regulador de la secreción de IFN- γ (20).

En el caso de las infecciones provocadas por helmintos y protozoarios intracelulares, la defensa del organismo es a través de macrófagos activados mediante IFN- γ que desarrollan un mecanismo microbicida dependiente del oxígeno durante la fagocitosis (20). Se ha comprobado que IL-10 es un potente inhibidor de las funciones destructivas de los macrófagos para los microorganismos, siendo éste su mayor efecto (20) afectando así la sobrevivencia de los parásitos, ya que se inhibe el mecanismo de destrucción de los mismos al inhibir la actividad autócrina coestimuladora entre el macrófago y el IFN- γ , así como el mecanismo efector dependiente de arginina, teniendo

así una actividad mecánica y complementaria (20,24). Con esto se comprueba que IL-10 ejerce una supresión pleiotrópica y potente que suprime todas las actividades de los macrófagos (20).

IL-10 no puede desactivar al macrófago si este ya ha sido activado por IFN- γ , por lo que es más efectivo el uso de IL-10 en la prevención (20,22) que en la administración tardía (22,23,30).

En otros experimentos realizados con enterotoxina estafilocócica SEB (un super antígeno) que induce la producción de varias citocinas proinflamatorias (21). SEB estimula a las células CD4+, CD8+ y macrófagos para la producción de IL-10. En ratones tratados con mAb anti IL-10 al ser inyectados con SEB, se incrementó la toxicidad en un 30% por hiperproducción de IFN- γ , debido a que se sabe que tanto IFN- γ como TNF presentan un efecto sinérgico en varios modelos inflamatorios (21). Los datos entonces reportan que SEB induce la producción de IL-10 regulando a la baja la producción de IL-2 e IFN- γ (21).

Al analizar los efectos de IL-10 en leucocitos polimorfonucleares, se encontró que es un potente inhibidor de TNF, mRNA TNF, IL-1 β y de IL-8 en la secreción promovida por LPS (23).

La producción de IL-8 es un proceso directamente inducido por LPS. Comienza con una elevada y constante producción de IL-8, que aparentemente es debida a la liberación

endógena de TNF y de IL-1 β . Esta segunda fase puede ser bloqueada por anti-TNF y anti-IL-1 β y por IL-10, como consecuencia de sus efectos reguladores a la baja en la liberación de TNF e IL-1 (23). Se experimentó también con neutrófilos que se estimularon con LPS, después de 18 hrs de la estimulación se observó que IL-8 fue disminuida en un 69%, mientras que la producción de TNF y de IL-1 β fue casi completamente abatida, en todos los tiempos probados (23).

Una serie de experimentos muy interesantes para probar la efectividad de IL-10 contra la inflamación producida por las defensas inmunológicas ante un ataque de algún agente patógeno, es el realizado con el virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1), en la cornea murina induce una respuesta intensa que puede llevar a la ceguera permanente (24), ya que el depósito del virus provoca la respuesta inflamatoria que produce la opacidad corneana (24). Se probó la eficiencia de IL-10 como inhibidora de la inflamación y así suprimir el mal, se observó que en las corneas control existía infiltración celular, mientras que en las tratadas con IL-10 no (24). En los niveles de citocinas circulantes se encontró que en los ratones tratados, diez días después, los niveles de IL-2 son 10 veces menores, los de IL-6 50 veces menores que el control y la concentración de IL-1 α no fue reducida (24). Se encontró que el tratamiento con IL-10 puede suprimir la producción de citocinas producidas por células corneales y minimizar la inflamación ocular sin comprometer la eliminación del virus infeccioso (24). Se demostró que la destrucción corneana no se debe enteramente a la presencia del virus, sino mas bien a la respuesta inmune del hospedero, en particular las células T CD4+ (24). La utilización de IL-10 puede

disminuir la severidad de la inflamación ocular por HSV-1, al suprimir la síntesis de citocinas proinflamatorias producidas por las células T y reducir la expresión de MHC II en monocitos (24).

PARTICIPACIÓN DE IL-10 EN LA RELACIÓN MATERNO FETAL.

Embarazo y fisiología fetal.

La fecundación del óvulo por el espermatozoide suele producirse en la primera porción de la trompa de Falopio, convirtiéndose entonces en cigoto o huevo; la primera segmentación de la célula fecundada ocurre aproximadamente 30 horas después de que el óvulo ha sido fecundado, y las subsiguientes divisiones ocurren cada 10 a 15 hrs (53), al momento de llegar el huevo al útero, el número total de células es de 16 a 32. Aproximadamente siete días después de la fecundación, la masa de células en intensa división (denominada blastocito), se implanta en el endometrio uterino. Las células exteriores del blastocito, llamadas trofoblastos, forman tanto la membrana fetal como la placenta, mientras que las células del interior formarán al embrión que se transformará en feto.

Durante las primeras etapas del desarrollo embrionario, éste se alimenta por digestión trofoblástica y fagocitosis del endometrio, mediante la liberación de enzimas proteolíticas que digieren el endometrio para que posteriormente los trofoblastos fagociten el material lisado. En la semana número doce del embarazo, la placenta se ha desarrollado lo suficiente como para brindar al embrión los nutrientes necesarios, ocupando aproximadamente la sexta parte de la superficie uterina (53). El feto flota libremente en el líquido amniótico que llena la cavidad amniótica dentro del útero.

La placenta está compuesta por una parte materna y una parte fetal, la materna está constituida por cavidades denominadas senos placentarios, por los que fluye la sangre materna; la parte fetal está constituida por una gran masa de vellosidades placentarias, que se proyectan hacia los senos placentarios y por las que pasa la sangre fetal. Los nutrientes se difunden desde la sangre materna a través de la membrana de la vellosidad placentaria hacia la sangre fetal mediante el cordón umbilical, el aporte gaseoso de oxígeno, se realiza simplemente por difusión a causa de la diferencia de presiones, desde la sangre de la madre hacia la sangre del hijo. La excreta del feto (dioxido de carbono, urea, ácido úrico, creatinina, fosfatos, sulfatos, etc) se difunden desde la sangre fetal hacia la sangre materna, donde es eliminada mediante las vías convencionales (riñón, pulmón y aparato gastrointestinal)(53).

La placenta secreta grandes cantidades de hormonas durante todo el embarazo, principalmente estrógeno y progesterona, que son de gran importancia en la promoción del desarrollo fetal.

La fisiología del feto en crecimiento durante los tres últimos meses del embarazo no es distinta a la de un niño ya nacido, mucho antes del nacimiento, el riñón fetal comienza una actividad parcial, se intenta la respiración, aunque no es viable por encontrarse el niño sumergido en líquido y el corazón bombea sangre con bastante fuerza alrededor del tercer mes en adelante.

La fisiología de la madre cambia durante el embarazo de diversas maneras: ocurren cambios accesorios en los órganos reproductores y las mamas, se incrementan las funciones metabólicas para ofrecer nutrición suficiente.

Relación inmunológica y relación materno-fetal.

El embarazo representa una categoría especial de estado metabólico perturbado. La mujer embarazada tiene mayor tendencia a sufrir enfermedades infecciosas, ya sean de origen viral, bacteriano o fúngico (47,48,54), síndromes como la artritis reumatoide se acrecientan durante la gestación. Recientemente se ha demostrado una disminución de la inmunidad mediada por células; la base precisa de esta disminución pasajera se desconoce, pero se ha comprobado que varias hormonas, especialmente los esteroides, por ejemplo, la alfa-fetoproteína, la gonadotropina y la progesterona, pueden disparar algunos de los efectos inmunosupresores observados sobre las células T (48,54). Está bien establecido que el embarazo está asociado con modificaciones en el estatus inmunológico de la madre, sin embargo los mecanismos no están bien entendidos y los datos cuantitativos en las modificaciones inmunológicas no se encuentran bien establecidos (47).

Es necesario recordar que la placenta es un injerto natural en donde los trofoblastos embrionarios expresan bajos niveles de Ag paternos, que entran en contacto directo con el tejido materno y el torrente sanguíneo, retando al sistema inmune (49,50),

es por eso que algunas mujeres que nunca han estado embarazadas, en respuesta al primer reto antigénico del primer embarazo, exacerben su respuesta inmunológica provocando una falla placentaria y la consecuente muerte del feto (50). Se ha mencionado que el estado de preñez en el sistema murino, está dominado por una respuesta tipo Th2 que puede predisponer el perfil de las citocinas hacia el lado de la respuesta inmune por anticuerpos (47). Para evaluar la influencia de la gestación en células T murinas periféricas, se midió la producción de mRNA de diversas citocinas (IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ y la subunidad P55) (47).

En experimentos realizados se demostró que IL-2, IL-4, IL-10 e IFN- γ , incrementan su transcripción en la sangre materna durante la primera semana del embarazo, disminuyendo después a los niveles normales para IL-2 y más bajos que los normales para el resto (47).

Después del nacimiento, los niveles de IL-4 e IFN- γ regresan a la normalidad, mientras que tanto IL-10 como IL-2 quedan bajos por un periodo corto. Los factores que inducen estos cambios no son todavía conocidos, sin embargo el incremento inicial sucede durante el crecimiento rápido de la unidad fetoplacentaria (47).

Se ha propuesto que el reconocimiento inmunológico materno de células fetales por sus Ag, resulta en la secreción de factores que promueven el crecimiento del tejido placentario, que provee de una barrera protectora contra el daño externo tanto del sistema

inmune de la madre como de patógenos (52).

Los trofoblastos de la placenta pueden ser atacados y morir bajo la acción de células NK estimuladas por IL-2, existe además evidencia de que las células NK pueden intervenir en el aborto espontáneo, los abortos de este tipo, pueden ser prevenidos inmunizando a la madre con aloantígenos del padre o de terceros, o al inyectar GM-CSF o IL-3 (49), existe evidencia que en los sistemas murinos, las hembras embarazadas son resistentes a la inducción de respuestas DTH al igual que de células NK en los estados primarios del embarazo (49), esta información indica que en ratones y probablemente en los humanos, las respuestas inmunes maternas van dirigidas lejos de la respuesta DTH (Th1) y hacia la formación de anticuerpos (47,49). Si esto es cierto, sería esperado encontrar predominancia de citocinas Th2 sobre las citocinas Th1, aunque el origen de éstas no sea necesariamente células del sistema inmune; las citocinas como IFN- γ e IL-2, pueden llegar a provocar el aborto, por lo que una respuesta de tipo Th2 es benéfica para la sobrevivencia fetal (49).

Se reporta que las células de la unidad fetoplacentaria secretan niveles detectables de IL-5, IL-10 e IL-3, en los tres trimestres del embarazo, mientras que IFN- γ solo es detectable durante los dos primeros trimestres del embarazo (49), los tejidos maternos examinados *in vitro*, demostraron la presencia de mRNA de IL-10, por lo que queda claro que esta citocina se produce localmente, y además es activa biológicamente en la interfase materno-fetal, al unirse a TGF- β 2 y a α -fetoproteína logrando un potente efecto

inmunosupresivo en la interfase (49).

TGF- β 2, inhibe la producción de IL-2, que al ser la estimuladora de células NK, juega un papel muy importante en la sobrevivencia de los trofoblastos; IL-10 por su capacidad de inhibir la producción de IFN- γ (potente abortivo que puede activar a las células NK), es un buen mecanismo para alargar la vida del producto (51), podemos decir entonces que la presencia continua de IL-10 así como de IL-4 durante el embarazo, provee un mecanismo para evitar los efectos dañinos de la inmunidad mediada por células, del resto de las citocinas del grupo Th2, IL-5, es producida por el tejido placentario, IL-6 es liberada por las células epiteliales del útero e IL-3 (citocina linfematopoiética) presente en los tejidos de la interfase materno-fetal, promueve el crecimiento y la funcionalidad tanto de la placenta como del feto (49,50).

Se ha encontrado que la presencia de niveles altos de TNF- α en el líquido amniótico provoca un crecimiento pobre del feto, al igual que cantidades exageradas de IL-10 provocan el mismo efecto (50), esto debido a que como se mencionó anteriormente, IL-10 inhibe la producción de óxido nítrico, que es un importante vasodilatador de la circulación feto-placentaria, lo que puede comprometer en cierto momento la circulación resultando en un pobre crecimiento fetal y placentario (50).

HOMOLOGÍA ASOCIADA A EPSTEIN BARR.

El virus de Epstein Barr (EBV), está asociado con un amplio espectro de enfermedades malignas y benignas, dentro de este grupo se encuentran: Leucoplasia oral, linfoma de Hodgkin (específicamente aquellos de histología celular mezclada), linfoma del sistema nervioso, linfoma de células T periféricas y carcinoma gástrico (35).

El interés en EBV, ha surgido por la observación de las diferencias en el patrón de la expresión del gen del virus en el Linfoma de Burkitt y la detección de EBV en la enfermedad de Hodgkin. (35).

EBV es un herpesvirus que infecta a la mayoría de la población mundial adulta (36), su secuencia de DNA es de 172 kb, esto se sabe, gracias a que en 1985, su genoma fue aislado (37). El virus EBV está presente en aproximadamente un 95% de todos los linfomas de Burkitt detectados en África (38). La evolución a la malignidad parece ser un proceso de muchos pasos que incluye la activación del gen myc que resulta en una translocación cromosomal (35,38).

El linfoma de Burkitt se presenta también en pacientes infectados con HIV, pero en estos, alrededor de un 30 % de los casos son EBV* (35); en pacientes infectados con HIV, el EBV está generalmente asociado con el linfoma inmunoblástico y ocasionalmente asociado con linfomas del sistema nervioso y con la enfermedad de Hodgkin (35).

Podemos establecer entonces que EBV está asociado con enfermedades linfoproliferativas en los inmunocomprometidos, pacientes con transplante de órganos y con enfermedades que atacan al sistema inmune, Lupus, SIDA, etc. (35).

Los linfomas de células T periféricas, están asociados con el EBV, la granulomatosis linfomatoide y los linfomas nasales de células T, así como en leucemia de células T en adultos, carcinomas gástricos, salivales y tímicos (35).

El virus es transmitido por la saliva; la primera infección es generalmente durante la infancia y es prácticamente asintomática. Sin embargo se ha detectado que en poblaciones del hemisferio oeste (América y Europa Oeste), la exposición ocurre en los adolescentes o en los adultos jóvenes, la infección primaria está asociada con la mononucleosis infecciosa (35,39); durante el desarrollo de la primera infección, la población de Células B infectada puede llegar hasta a un 10%.

Uno de los mayores misterios de la biología del EBV, es la manera en la que el virus entra a las células epiteliales, aparentemente la unidad CD 21 que es expresada en bajos niveles en una gran variedad de células, puede ser el mediador de la infección viral.

Al igual que en otros casos de herpesvirus, EBV existe en estado latente y en estado lítico, sin embargo, en contraste con otros herpesvirus, es en el estado latente donde el virus es asociado con enfermedades serias (35), el estado latente es aquel que

perdura aún después de la infección *in vitro*.

La razón por la cual se ha relacionado a EBV con cáncer, además de su presencia en ciertos tejidos, es la probabilidad de que aproximadamente un 10% de las células B infectadas por el virus, se transformen en inmortales, de manera que crecen indefinidamente en los cultivos. Se ha comprobado que en ratones con inmunodeficiencia severa combinada (SCID), EBV inmortaliza células B y en algunos monos provoca el desarrollo de linfomas, es importante mencionar que el proceso de immortalización es complejo y requiere de varias proteínas que deben ser secretadas por EBV (35).

En el estado lítico es donde los viriones son producidos, este fenómeno está asociado con un aumento en la producción de proteínas virales, incluyendo enzimas que están relacionadas con el metabolismo del ácido nucleico y las proteínas de la cápside viral (35).

Las proteínas virales importantes de mencionar son 4, las dos primeras de interés médico y las dos últimas importantes para el presente estudio; la cinasa timidínica y una polimerasa de DNA viral, son expresadas únicamente durante la infección lítica, éstas sensibilizan a la replicación lítica contra el aciclovir u otros nucleótidos antivirales análogos.

La importancia de las otras dos proteínas radica en su homología con las proteínas celulares del sistema murino y humano; la proteína BCRF-1 es casi idéntica en el nivel de aminoácidos y en ensayos funcionales a IL-10 (35), y la proteína BHRF1 presenta una ligera homología con BCL-2 (35). La proteína BCRF-1 presenta una semejanza con la secuencia de IL-10 de un 70% (Fig. 4), existiendo largas regiones locales idénticas (39-42 y 44), por lo que se le denomina vIL-10, BCRF-1 carece de un sitio de glicosilación unida a N y tiene solo 4 residuos de Cys, estos hallazgos sugieren que BCRF-1 puede ser un ancestro celular del gen CSIF, capturado en algún momento por el virus. Los genes de algunos virus del Herpes, están relacionados o contienen genes que están relacionados con genes celulares, pero no con tan grande similitud como IL-10 y BCRF-1 (39).

Todavía no se sabe si BCRF-1 es expresada *per se* y si se presenta en el ciclo de vida del EBV o solo cuando éste interactúa con el sistema inmune (39).

Existen poderosas células citotóxicas cuya respuesta es una parte importante del poder protector contra la inducción de la proliferación de células B infectadas por EBV (35).

EBNA-1 es la única proteína viral que es expresada en el linfoma de Burkitt, EBNA-1 no está reconocida por las células T citotóxicas, así que esta clase de tumores puede evadir la vigilancia inmunológica mediada por células (35).

**SECUENCIA HOMOLOGA DE AMINOACIDOS.
IL-10 - EBV (v-IL-10)**

CSIF:	M	P	G	S	A	L	L	C	L	L	L	L	T	G	M	R	I	S	R	G	Q	Y	S	R	E	D	N	N	C	T	H	F	P	V	G	Q	S	H	M	L	L	E	L	R
BCRF1:	M	E	R	R	L	V	V	T	L	Q	C	L	V	L	L	Y	L	A	P	E	C	G	G	T	D	-	Q	C	D	N	F	P	-	-	Q	-	-	M	L	R	D	L	R	

CSIF:	T	A	F	S	Q	V	K	T	F	F	Q	T	K	D	Q	L	D	N	I	L	L	T	D	S	L	M	Q	D	F	K	G	Y	L	G	C	Q	A	L	S	E	M	I	Q	F	Y	L
BCRF1:	D	A	F	S	R	V	K	T	F	F	Q	T	K	D	E	V	D	N	L	L	L	K	E	S	L	L	E	D	F	K	G	Y	L	G	C	Q	A	L	S	E	M	I	Q	F	Y	L

CSIF:	V	E	V	M	P	Q	A	E	K	H	G	P	E	I	K	E	H	L	N	S	L	G	E	K	L	K	T	L	R	M	R	L	R	R	C	H	R	F	L	P	C	E	N	K	S	
BCRF1:	E	V	E	V	M	P	Q	A	E	N	Q	D	P	E	A	K	D	H	V	N	S	L	G	E	N	L	K	T	L	R	L	R	L	R	R	C	H	R	F	L	P	C	E	N	K	S

CSIF:	K	A	V	E	Q	V	K	S	D	F	N	K	L	Q	D	Q	G	V	Y	K	A	M	N	E	F	D	I	F	I	N	C	I	E	A	Y	M	M	I	K	M	K	S
BCRF1:	K	A	V	E	Q	I	K	N	A	F	N	K	L	Q	E	K	G	I	Y	K	A	M	S	E	F	D	I	F	I	N	Y	I	E	A	Y	M	Y	I	K	A	R	

Fig. 4

La citocina IFN- γ inhibe la generación y crecimiento de células B transformadas por EBV *in vitro*, debido a que tanto IL-10 como BCRF-1 inhiben la síntesis de IFN- γ , esto abre la posibilidad de que el EBV explote esta actividad biológica manipulando la respuesta inmune promoviendo la supervivencia del virus (39).

Al clonar el gen BCRF-1 y lograr la expresión de la proteína se comprobó que al igual que IL-10, ésta inhibe la síntesis de IFN- γ por células linfoides activadas (40,44). En ensayos de radioinmunoabsorción, los anticuerpos monoclonales de rata específicos para IL-10 no reconocen a BCRF-1 (40), hasta el momento no se ha encontrado un anticuerpo que pueda ser aplicable a ambas proteínas.

En células murinas, BCRF1 tiene una actividad similar a IL-10, ya que inhibe la cantidad de mRNA de IFN- γ producida por PBMC estimulados. La habilidad de BCRF1 para inhibir la síntesis de IFN- γ por células T, PBMC estimulados con anti-CD3 y por PBMC estimulados con fitohemaglutinina (PHA) e IL-2 sugiere que esta proteína puede inhibir al IFN- γ producido por células T y por células NK (40,44). IL-10 y vIL-10 pueden prevenir las respuestas proliferativas de la célula T CD4⁺, la reducción de las respuestas proliferativas antígeno específicas, fueron observadas sólo cuando los monocitos y no los LCL-EBV fueron usados como APC's (44). IL-10 y vIL-10 también reducen las respuestas proliferativas de los péptidos antigénicos que no requieren de algún tipo de procesamiento, indicando que los efectos inhibitorios de IL-10 y de vIL-10 no están relacionadas a la inhibición de los antígenos procesados por monocitos (44). IL-10 y

vIL-10 inhiben la producción de IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α y GM-CSF (44).

En estudios realizados, se ha comprobado que vIL-10 reduce fuertemente la capacidad de presentación de antígenos de los monocitos, reduciendo así la óptima respuesta proliferativa Ag específica de las células T (44).

Se ha demostrado que tanto IL-10 como vIL-10 inhiben la síntesis de IgE por PBMC, el efecto es indirecto y mediado através de la inhibición de la función de las células accesorias de monocitos, a lo largo de varios estudios, se observó que IL-10 y vIL-10 inhiben también la síntesis espontánea de IgM, IgG e IgA (45). Los efectos inhibitorios fueron solamente observados cuando se encontraban presentes monocitos. No se encontraron efectos inhibitorios directos de IL-10 ni vIL-10 sobre células B (45).

Recientemente se ha descubierto que IL-4 induce el *switch* de IgE y la síntesis de IgE por células B del cordón umbilical, células del linfoma de Burkitt, células B transformadas por EBV, células CD5⁺ inmaduras y células fetales CD10⁺ (45). Debido a que IL-4 inhibe la producción de IL-10 por monocitos humanos, IL-4 media la regulación a la baja de la producción IL-10, que puede contribuir al aumento de IgE en individuos atópicos (45).

La observación acerca de que BCRF1 presente actividad funcional como IL-10, sugiere que puede participar en la interacción con el virus y el sistema inmune del

hospedero (40), la administración de IL-10 exógena aumenta la proliferación de células B infectadas con EBV y la administración de anti-IL-10 neutraliza la proliferación (43). El control de infecciones persistentes por EBV está mediada por células T citotóxicas restringidas; así como IL-10 inhibe a IFN- γ , éste es capaz de inhibir los estados tempranos de la generación y desarrollo de las células infectadas por EBV.

Las células NK, aparentemente también participan en la respuesta en los estados tempranos de la infección, sin embargo, es importante mencionar que BCRF1 presenta un efecto protector durante el ciclo lítico, cuando tanto las proteínas virales de tipo temprano y tardío son producidos por la célula infectada (40).

Estos resultados sugieren la posibilidad de que la expresión de los genes capturados que codifican para proteínas inmunorregulatorias, pueda ser un mecanismo usado por otros virus, microbios patógenos o parásitos en su interacción con el sistema inmune del hospedero (40,41).

Como se mencionó con anterioridad, el linfoma de Burkitt es una de las principales enfermedades en las que el EBV tiene gran ingerencia; en estudios realizados sobre el linfoma de Burkitt, se encontró que los cultivos derivados, son heterogéneos en los términos de la producción de hIL-10. El hallazgo de que el mRNA de hIL-10, es expresado en un cultivo de células de linfoma con EBV negativo, contradice la suposición inicial de que el genoma de EBV es requerido para la expresión de hIL-10 en células de Burkitt (43).

Alternativamente, la producción de h-IL-10 puede ser una propiedad presentada durante el desarrollo tumoral, probablemente como resultado a la adaptación del entorno del hospedero. Esta posibilidad está en línea con la observación de que la producción de IL-10 puede proveer una doble y selectiva ventaja en las enfermedades de células B al incrementar la proliferación de las células tumorales y al deteriorar la respuesta inmune mediante la actividad inhibitoria en células Th1 y Macrófagos (41).

La presencia del genoma EBV está estrictamente requerida para la expresión de hIL-10 en los fenotipos del linfoma de Burkitt (41).

La observación de que la producción de LMP1 (Proteína latente 1 de membrana de EBV), está asociada con la inducción de hIL-10 en células B, propone que algunas de las propiedades biológicas de LMP1 están mediadas por esta citocina; dos líneas de evidencia sugieren que LMP1 presenta un importante papel en la transformación de los linfocitos B inducidos por EBV: 1) Este antígeno está regularmente expresado en todas las líneas LCL (células linfoblastoides) transformadas por virus, 2) La transfección de LMP1 en células B EBV negativas, induce muchas de las características fenotípicas de los blastos B transformados (41).

Es notable que EBV es hasta la fecha, el único agente capaz de inducir la producción de IL-10 en células B (41).

POSIBLE APLICACIÓN DE IL-10 EN LA TERAPÉUTICA.

IL-10, puede tener varias aplicaciones en el tratamiento de diversas enfermedades, principalmente en las parasitarias.

IL-10 promueve la respuesta inmune al facilitar la proliferación de las células del sistema inmune (LB), activación de células del proceso inflamatorio y el desarrollo del fenómeno DTH importante en el combate a infecciones locales y parásitos intracelulares.

IL-10 al disminuir la reacción DTH deja al organismo vulnerable al ataque de ciertos agentes patógenos, sin embargo si consideramos que en la convalecencia de enfermedades como la lepra y tuberculosis, donde el organismo al defenderse del ataque del patógeno provoca destrucción de células, la administración de IL-10 pudiera ser adecuada para evitar un mayor daño, en espera de que los medicamentos actúen sobre el parásito.

En el caso del fenómeno inflamatorio, la administración de IL-10 podría ser de gran ayuda, ya que al activarse la respuesta inmune celular (monocitos y macrófagos) se liberan citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF y TNF- α), e IL-10 tiene la capacidad de regular a la baja la producción de estas citocinas (17). Sin embargo, como se mencionó con anterioridad, la administración preventiva es mucho más efectiva que la administración tardía, es decir, una vez que el fenómeno inflamatorio se ha iniciado.

En la relación materno fetal, la administración de IL-10 en aquellos casos donde existe probabilidad de aborto debido a reacciones inmunológicas mediadas por células NK, es provechosa, ya que es capaz de inhibir la producción de IFN- γ , que activa a las células NK alargando así la vida del producto (51).

En la homología entre IL-10 y v-IL-10, se encuentra el latente peligro de que el EBV aproveche esta cualidad para promover la supervivencia del virus, al evadir la vigilancia inmunológica mediada por células. Para los tumores, la presencia de IL-10 puede promover la enfermedad al deteriorar la respuesta inmune al inhibir a células Th1 y macrófagos (41); es por eso que se ha llegado a pensar que un tratamiento con mAb-anti-IL-10 podría ser útil.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.

A lo largo de esta revisión, se llegó a varias conclusiones:

La homología entre IL-10 murina e IL-10 humana, nos permite realizar experimentos con relativa extrapolación, siendo un modelo efectivo para estudiar el efecto de IL-10 sobre el organismo y las posibles aplicaciones en enfermedades provocadas experimentalmente (13).

IL-10 al ser una hormona pleiotrópica del sistema inmune, presenta un sin número de actividades que aún no son comprendidas del todo, por lo que el estudio de esta proteína se encuentra incompleto. Es probablemente una de las interleucinas más impactantes por la amplitud de sus campos de acción.

Una de las actividades más importantes de IL-10 es su capacidad de inhibir a los linfocitos Th1, la actividad de macrófagos y monocitos en los procesos inflamatorios (17) así como la producción de mediadores que ayudan a la eliminación de parásitos intracelulares (3).

Debido a todas estas actividades se ha pensado que esta interleucina pueda tener diversas aplicaciones en el tratamiento de algunas enfermedades, donde se ha demostrado la capacidad inhibitoria de IL-10, como en el caso de la ceguera murina

causada por la infección del virus HSV-1 (24).

En el caso de la artritis reumatoide y la osteoartritis, la inflamación es tan extensa (sinovitis) que frecuentemente lleva a la destrucción de las articulaciones o a la inmovilidad por exceso de líquido acumulado que produce dolor (26). IL-10 al inhibir el fenómeno inflamatorio, podría ser de utilidad en la terapéutica.

Cuando se trata de enfermedades en las que intervienen parásitos intracelulares, es de importancia disminuir el ataque de macrófagos y monocitos así como la supresión de la producción de óxidos de nitrógeno (cooperadores en la eliminación de parásitos intra y extracelulares), a las células infectadas que a la larga producirá inflamación, edema (12) y en algunos casos extremos como la lepra, pérdida de miembros y úlceras extensas. En estos casos la administración de IL-10 podría abatir el daño tisular.

Si el organismo en el caso de trasplantes, puede reconocer a las células como extrañas, la administración de IL-10 gracias a sus efectos sobre la supresión de monocinas y citocinas como IFN- γ , IL-2, TNF- α y la activación de células NK, podría ser de utilidad al evitar un ataque sobre el tejido transplantado y el consiguiente rechazo, por lo que inclusive se podría llegar a utilizar a IL-10 como un inmunosupresor terapéutico.

Dentro de los fenómenos importantes de estudio en relación con IL-10 es su importancia en la relación materno fetal, como se estableció, el embarazo es un estado

de perturbación inmunológica donde la madre debe de entrar en contacto con un grupo de células que le son extrañas, pues a pesar de que parte de esas células provienen de ella, la parte correspondiente al padre son completamente ajenas y retan al sistema inmune (49,50), provocando en algunos casos el rechazo del producto. En general todos los estudios se han realizado en el sistema murino ya que, como se ha mencionado, es uno de los mas manipulables y semejante al humano.

La defensa que provee el organismo de la madre al feto es la barrera placentaria, que además de servir de mediadora entre ambos organismos, proporcionar nutrientes, oxígeno, etc. ser un filtro contra algunas sustancias químicas como fármacos, es además una protección del feto contra patógenos y contra el sistema inmune materno (52).

Debido a la gran cantidad de hormonas que se secretan durante el embarazo, es comprensible que también exista gran liberación de hormonas del sistema inmune, algunas de ellas al actuar en conjunto o individualmente pueden exacerbar la respuesta inmune y como consecuencia provocar daño sobre el feto, se ha encontrado que en el embarazo, la respuesta inmunológica es principalmente de tipo Th2, lo que es benéfico si consideramos que los abortos provocados por una respuesta inmune obedecen generalmente a una reacción celular, y las hormonas del grupo Th2 inhiben la respuesta celular.

La homología existente entre las dos proteínas IL-10 y BCRF1 (v-IL-10), es de

importancia sobre todo cuando se habla de enfermedades como el linfoma de Burkitt, donde la presencia de IL-10 viral constituye el principal método de las células cancerígenas para eludir las defensas del organismo hospedero y la secreción de EBNA-1 que no está reconocida por las células T citotóxicas, evadiendo así la inmunología celular (35). Es importante mencionar que en algunos casos de cáncer es frecuente encontrar rastros de EBV, esto no es del todo sorprendente si recordamos que en experimentos *in vivo* EBV, es capaz de immortalizar células B, favoreciendo su crecimiento descontrolado y por lo tanto la presencia de cáncer.

La homología entre estas proteínas nos lleva a pensar que en algún momento de infección con EBV, al replicarse el virus dentro de la célula, este se llevó el gen que codifica para la proteína IL-10, al incorporar este material genético al propio, el virus cambia y desarrolla un mecanismo de defensa innato contra el organismo hospedero que intenta destruir al virus invasor. Además de este mecanismo de defensa, podríamos decir que el virus aprovecha ocasiones propicias para introducirse en el organismo, como las presentadas por los individuos inmunocomprometidos (pacientes con trasplantes de órganos y enfermedades del sistema inmune), donde las defensas del organismo no son capaces de reaccionar con la celeridad necesaria y para cuando lo hacen, el virus ha montado ya su mecanismo de defensa; IL-10, al disminuir la capacidad de presentación de antígenos por parte de los monocitos, evitaría una respuesta antígeno específica rápida.

Tal y como se ha mencionado la capacidad de IFN- γ , de inhibir a IL-10 es aprovechable en los estados tempranos y tardíos del desarrollo y generación de células infectadas por EBV (40).

A pesar de todas las ventajas que aparentemente presenta IL-10, su aplicación a casos reales es muy limitada, esto debido a que son tantos los factores, sistemas y situaciones que se ven afectados de una u otra manera, que es necesario considerarlos a fondo para poder emitir un juicio final.

Es por eso que podemos decir que el estudio sobre IL-10 se encuentra aún en su primera etapa. Es necesario investigar más a fondo y sobre todo, analizar las propiedades biológicas de la proteína en situaciones naturales, no inducidas, donde las reacciones puedan ser estrictamente controladas.

Es aventurado decirlo, pero si se logran controlar de una manera adecuada los efectos colaterales y adversos que pueda implicar el uso de una proteína del sistema inmune -no refiriéndonos solamente a IL-10, sino a todas aquellas proteínas que de una u otra manera pueden beneficiar al paciente-, estaremos dando un paso importante en el control de enfermedades, con sustancias provenientes del mismo organismo.

GLOSARIO.

Alergenos.- Antígenos que producen hipersensibilidad inmediata o reacciones alérgicas.

Alergia.- (Reacción Alérgica), es la respuesta exagerada a un antígeno; el mecanismo común de la alergia es la unión del alergeno a un anticuerpo IgE en mastocitos que provoca asma, fiebre, etc. y en casos graves la muerte.

Anticuerpo (Ab).- Son proteínas plasmáticas que se unen específicamente a moléculas en particular conocidas como antígenos. Son las moléculas específicas de la respuesta inmune humoral que se unen y neutralizan a los antígenos preparándolos para su destrucción por fagocitosis. Cada anticuerpo tiene una estructura específica que le permite unirse a un antígeno específico. Todos los anticuerpos presentan una estructura similar y son conocidos como Inmunoglobulinas.

Antígeno (Ag).- Molécula capaz de interactuar con el anticuerpo o con el receptor de células T. Cuando además es capaz de inducir una respuesta inmune en un organismo, se le conoce como inmunógeno.

APC.- (Antigen Presenting Cells), Células Presentadoras de Antígeno. Son células especializadas que pueden procesar antígenos y presentar los fragmentos en la superficie junto con las moléculas requeridas para la activación de los linfocitos. Las principales

células presentadoras son: Células dendríticas foliculares, Macrófagos (células del sistema fagocítico mononuclear) y Células B.

Basófilos.- Estas células sólo representan alrededor de 0.5 a 1 % del número total de leucocitos en la sangre. Existen dos tipos de basófilos, los leucocitos de la sangre y las células basófilas de los tejidos, llamadas células cebadas. Ambos tipos tienen gránulos que contienen heparina e histamina.

Celular, respuesta.- Protección inmune mediada por células como Macrófagos, Monocitos, Eosinófilos, Neutrófilos, Basófilos y Linfocitos.

Células B.- Después de la activación con el Ag, las células B se diferencian a células productoras de Ab. Son las únicas células capaces de producir Ab. Son una de las dos clases de linfocitos.

Linfocitos T Citotóxicos (CTL's).- Son células T que pueden matar a otras células. La mayoría son CD8+, pero las CD4+ pueden matar en algunos casos. Las células T citotóxicas son importantes en la defensa contra patógenos intracelulares o citosólicos.

Linfocitos T Cooperadores (Th).- Son células T que regulan la respuesta inmune a través de la secreción de hormonas y por la interacción molecular a nivel de membranas con otras células. La mayoría de estos linfocitos expresa el marcador CD4 y puede

diferenciarse con base a su perfil de secreción hormonal en Th1 y Th2.

Células quiescentes.- Son linfocitos que nunca han encontrado su Ag específico y que nunca han respondido a él. Todos los linfocitos que salen de los órganos linfoides primarios (médula ósea y timo) son quiescentes.

CD.- (Cluster of differentiation) Grupo de diferenciación. Son proteínas que se expresan en la membrana de las células y que pueden ser identificados con anticuerpos monoclonales.

Citocinas.- Son proteínas con actividad hormonal secretadas por las células del sistema inmune y que intervienen en la regulación de la respuesta inmune.

Citotoxinas.- Son proteínas producidas por las células T citotóxicas que participan en la destrucción de células blanco. Son principalmente Perforinas y Fragmentinas.

Clona.- Población de células derivadas de un progenitor común.

DTH.- (Delayed Type Hipersensitivity) Hipersensibilidad retardada. Está mediada por células T CD4+ inflamatorias. Se denomina retardada porque la reacción puede aparecer horas o hasta días después de que el Ag es inyectado, a diferencia de la inmediata en donde la reacción de la piel se observa a los minutos de la inoculación.

Eosinófilos.- Normalmente representan del 2 al 4 % del total de leucocitos en el adulto. Presentan gránulos específicos que son lisosomas primarios, que contienen fosfatasa ácida, catepsina, fosfolipasa y mieloperoxidasa.

Fibroblasto.- Uno de los grupos más abundantes de células del tejido conectivo areolar. Son los encargados de la producción de las fibras de colágeno.

Humoral, respuesta.- Se denomina también inmunidad humoral. Se refiere a la que esta mediada por moléculas solubles como anticuerpos y otras proteínas plasmáticas.

IFN.- Interferón. Son citocinas que inducen a las células a resistir la replicación viral; se dividen en alfa y beta, son producidos por leucocitos y fibroblastos respectivamente.

IFN- γ .- Es un producto de células T CD4+ inflamatorias, TCD8+ y NK. IFN- γ , presenta una acción primaria en la activación del macrófago.

IL.- Interleucinas.

Interleucinas.- Hormonas que regulan la respuesta inmune.

Lepra.- Producida por el *Mycobacterium leprae*, tiene dos formas principales, la *lepra lepromatosa* que está caracterizada por abundante replicación del bacilo y la abundante

producción de anticuerpos sin mediación celular, y la *lepra tuberculosa* en donde son observados pocos organismos en los tejidos, y son escasos o no se presentan anticuerpos, sin embargo la inmunidad celular es muy activa, en este tipo, la destrucción de tejidos es extensa.

Linfocinas.- Son las hormonas producidas por los linfocitos. Incluyen algunas interleucinas, el IFN-y así como algunas hormonas hematopoyéticas.

Linfocitos.- Células del sistema inmune, presentan en la superficie celular receptores para Ag. Son de dos clases principalmente, los B (Células B) y los T (Células T), que median la inmunidad humoral y celular respectivamente.

Macrófago.- Células del tejido conectivo areolar como los fibroblastos. Son células fagocíticas mononucleares importantes en la inmunidad innata. Son células efectoras de la respuesta inmune y celular. Son células presentadoras de Ag. Proviene de la médula ósea y se encuentran en la mayoría de los tejidos del organismo. Son importantes en el control de infecciones intracelulares y suelen causar daños en los tejidos circundantes a la infección.

MHC.- (Major Histocompatibility Complex) Complejo Principal de Histocompatibilidad. Son genes localizados en el brazo corto del cromosoma 6 (17 en el ratón) que codifican para las proteínas responsables de presentar el Ag al linfocito T.

Mieloperoxidasa.- Proteína con acción antibacteriana.

Monocinas.- Citocinas secretadas por macrófagos.

Monocitos.- Células sanguíneas blancas que constituyen del 3 al 8 % de los leucocitos, con un núcleo reniforme. Son los precursores de los Macrófagos.

Murino.- Referente al ratón. Se emplea para designar al sistema experimental basado en ratones.

Necrosis.- Muerte de células o tejidos debido a una lesión química o física. La necrosis deja gran cantidad de residuo celular que es removido por los fagocitos (Macrófagos y/o Neutrófilos)

Neutrófilos.- Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos. Son el grupo más abundante de los leucocitos en la sangre y constituyen del 65 al 75% del total. Presentan gránulos azurófilos que contienen fosfatasa ácida, catepsina, elastasa, colagenasa, proteínas antibacterianas cationicas y mieloperoxidasa.

NK.- (Natural Killer), Células asesinas naturales. Presentan una morfología granular y matan o destruyen ciertas células tumorales. Las células NK son importantes en la inmunidad innata a virus y otros patógenos intracelulares.

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- MAC NEIL, IAN, SUDA, T., MOORE, K., MOSMANN, T. Y ZLOTNIK, A. 1990. IL-10 a novel growth cofactor for mature and immature T Cells. *J. Immunol* 145 (12): 4167-4173.
- 2.- CHEN, W. Y ZLOTNIK, A. 1991. IL-10: A novel Cytotoxic T Cell differentiation factor. *J. Immunol* 147 (2): 528-534.
- 3.- FIORENTINO, D., ZLOTNIK, A., VIEIRA, P., MOSMANN, T., HOWARD, M., MOORE, K. Y O'GARRA, A. 1991. IL-10 Acts on the antigen presenting cell to inhibit cytokine production by the Th1 cells. *J. Immunol* 146 (10): 3444-3451.
- 4.- HOWARD, M. Y O'GARRA. 1992. Biological properties of Interleukin 10. *Immunol Today* 13(16): 198-200.
- 5.- FAWCETT, D.W. 1986. Tratado de Histología. 11 Edición. Ed. Interamericana, México D.F. Capítulo IV: Sangre.
- 6.- PAUL, W.E. 1992. Poking holes in the Network. *Nature* 357: 16-17
- 7.- MOSMANN, T., CHERWINSKI, H., BOND, M.W., GIEDLIN, M.A. Y COFFMAN, R.L. 1986. Two types of murine helper T cell clone. Definition according to profiles of

lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.* 136:2348-2357.

8.- PAUL, W.E. Y SEDER, R.A. 1994. Lymphocyte Responses and Cytokines. *Cell* 76: 241-251.

9.- MOSMANN, T. Y MOORE, K.W. 1991. The role of IL-10 in cross-regulation of Th1 and Th2 responses. *Immunol Today* 12(3): A49-A53.

10.- MOSMANN, T. Y COFFMAN, R.L. 1989. Heterogeneity of Cytokine secretion patterns and functions of helper T Cells. *Adv. Immunol* 46: 111-147.

11.- STREET, N.E., SCHUMACHER, J.H., FONG, T.A., BASS,H., FIORENTINO, D., LEVERAH, J.A. Y MOSMANN, T.R. 1990. Heterogeneity of mouse helper T cell. Evidence from bulk cultures and limiting dilution of cloning for precursors of Th1 and Th2 cells. *J Immunol.* 144:1629-1639.

12.- MOSMANN, T.R. 1989. Role of a new cytokine, Interleukin-10, in the cross regulation of T helper Cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 337-344.

13.- KAZUYUKI, T. Y TOSATO, G. 1992. IL-10 inhibits human T Cell proliferation and IL-2 production. *J. Immunol* 148 (4): 1143-1148.

- 14.- FIORENTINO, D., ZLOTNIK, A., MOSMANN, T., HOWARD, M. Y O'GARRA, A. 1991. IL-10 inhibits cytokine production by activates macrophages. *J. Immunol.* 147(11): 3815-3822.
- 15.- THOMPSON-SNIPES, L., DHER, V., BOND, M.W., MOSMAN, T., MOORE, K. Y RENNICK, D. 1993. Interleukin 10: A novel stimulatory factor for Mast Cells and their progenitors. *J. Exp. Med.* 173: 507-510.
- 16.- DURUM, S., SCHIDT, J.A. Y OPPENHEIM, J.J. 1985. Interleukin-1: an Immunological perspective. *Ann. Rev. Immunol* 3: 263-288.
- 17.- WANIDWORANUN, C. Y STROBER, W. 1993. Predominant role of Tumor Necrosis Factor alfa in human monocyte IL-10 synthesis. *J. Immunol.* 151 (12): 6853-6861.
- 18.- BRACIALE, T.J. Y BRACIALE, V.L. 1991. Antigen presentation: Structural themes and functional variations. *Immunol Today* 12(4): 124-129.
- 19.- FIORENTINO, D., BOND, M. Y MOSMANN, T. 1989. Two types of mouse T helper cells. IV Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J. Exp. Med.* 170: 2081-2095.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 20.- GAZINELLI, R., OSWALD, I., JAMES, S. Y SHER, A. 1992. IL-10 Inhibits parasite killing and nitrogen oxide production by IFN- γ activated macrophages. *J. Immunol* 148 (6): 1792-96.
- 21.- FLORQUIN, S., AMRAOUI, Z., ABRAMOWICZ, D. Y GOLDMAN, M. 1994. Systemic release and protective role of IL-10 in staphylococcal enterotoxin B induced lethal shock in mice. *J. Immunol* 153(6): 2618-23.
- 22.- BEAN, A., FREIBERG, R., ANDRADE, S. Y ZLOTNIK, A. 1993. Interleukin 10 protects mice against staphylococcal enterotoxin B induced lethal shock. *Infect Immun.* 61(11): 4937-9.
- 23.- CASATELLA, M., MEDA, L., BONORA, S., CESKA, M. Y CONSTANTIN, G. 1993. Interleukin 10 inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes: evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 β in mediating the production of IL-8 triggered by LPS. *J. Exp. Med.* 178: 2207.
- 24.- TUMPEY, T., ELNER, V., CHEN, S., OAKES, J. Y LAUSCH, R. 1994. Interleukin 10 treatment can suppress stromal keratitis induced by Herpes Simplex Virus type 1. *J. Immunol* 153 (5): 2258-65.

- 25.- O'GARRA, A. Y HOWARD, M. 1992. IL-10 production by CD5 cells. *Ann. NY Acad Sci.* 651: 182-99.
- 26.- KATSIKIS, P., CHU, C., BRENNAN, F., MAINI, R. Y FELDMAN, M. 1994. Immunoregulatory role of Interleukin 10 in Rheumatoid Arthritis. *J. Exp. Med.* 179 (5): 1517-27.
- 27.- CHOMARAT, P., RISSOAN, C., BANCHEREAU, J. Y MIOSSEC, P. 1993. IFN- γ inhibit Interleukin 10 production by monocytes. *J. Exp. Med* 177: 523.
- 28.- BOGDAN, C., VODOVOTZ, Y. Y NATHAN, C. 1991. Macrophage deactivation by IL-10. *J. Exp. Med* 174(6): 1549-55.
- 29.- POWRIE, F., MENON, S. Y COFFMAN, R. 1993. IL-4 and IL-10 synergize to inhibit cell mediated immunity *in vivo*. *Eur. J. Immunol.* 23: 3043-49.
- 30.- LI, L., ELLIOT, J. Y MOSMANN, T. 1994. IL-10 inhibits cytokine production, vascular leakage and swelling during T helper 1 cell-induced DTH. *J. Immunol.* 153(9): 3967-78.
- 31.- DING, L. Y SHEVACH, E. 1992. IL-10 inhibits mitogen induced T cell proliferation by selectively inhibiting macrophage costimulatory function. *J. Immunol* 148: 3133.

- 32.- CONTRAN, R., KUMAR, V. Y ROBBINS, S. 1990. *Inflamación y Reparación En: Patología Estructural y Funcional*. 4a. Ed. Ed. Interamericana, McGraw-Hill, España.
- 33.- WARD, P. 1986. *Inflamación*. En: *Inmunología*, BELLANTI, J. Ed. 3a Ed. Ed. Interamericana. México.
- 34.- JANEWAY, C. Y TRAVERS, P. 1994. *Immunobiology. The Immune system in health and disease*. Ed. Current Biology Limites. Blackwell NY U.S.A.
- 35.- AMBINDER, R. Y MANN, R. 1994. Detection and characterization of EBV in clinical specimens. *Am. J. Pathol.* 145: 239-52.
- 36.- LEIBOWITS, D. Y KIEFF, E. 1993. Epstein Barr Virus. In the Human herpesviruses. ROIZMAN B., WHITLEY, R., LOPEZ, C. Eds., Ed. NY Raven Press, U.S.A. pp. 107-172.
- 37.- FARREL, P. 1993. Epstein Barr Virus. Genetic Maps. Locus map of complex genomes. O'BRIEN, S. Ed. Cold spring Harbor New York. Cold Spring Harbor Laboratory Press. U.S.A. pp. 1.120-1.133.
- 38.- SHIRAMIZU, B. BARRIGA, F. NEEQUAYE, J., JAFRI, A. DALLAFAVERA, R., NERI, A., GUTIERREZ, M., LEVINE, P. Y MAGRATH, I. 1991. Patterns of chromosomal breakpoint locations in Burkitts lymphoma: relevance to geography ans Epstein Barr Virus

association. *Blood* 77: 1516-26.

39.- MOORE, K., VIEIRA, P., FIORENTINO, D., TROUNSTINE, M. KHAN, T. Y MOSMANN, T. 1990. Homology of cytokine synthesis inhibitory factor (IL-10) to the Epstein-Barr virus gene BCRF-1. *Science* 248: 1230-34.

40.- HSU, D., DE WAAL MALEFYT, R., FIORENTINO, D., DANG, M., VIEIRA, P., DE VRIES, J., SPITS, H., MOSMANN, T. Y MOORE, K. 1990. Expression of Interleukin IL-10 activity by Epstein Barr virus protein BCRF1. *Science* 250: 830-832.

41.- NAKAGOMI, H., DOLCETTI, R., BEJARANO, M., PISA, P., KIESSLING, R. Y MASUCCI, M. 1994. The Epstein Barr Virus latent membrane protein-1 (LMP1) induces interleukin 10 production in Burkitt lymphoma lines. *Int. J. Cancer* 57: 240-44.

42.- VIEIRA, P., DE WAAL MALEFYT, R., FIORENTINO, D., DANG, M., DE VRIES, J., RONCAROLO, M., MOSMANN, T. Y MOORE, K. 1991. Isolation and expression of human cytokine synthesis inhibitory factor cDNA clones: homology to EBV open reading frame BCRF1. *Pro. Nat. Acad. Sci.* 88: 1172-76.

43.- BURDIN, N., PERONNE, C. BANCHEREAU, J Y ROUSSET, F. 1993. Epstein Barr Virus transformation induces B lymphocytes to produce human Interleukin 10. *J. Exp. Med.* 177: 295-304.

44.- DE WAAL MALEFYT, R., HAANEN, J., SPITS, H., RONCAROLO, M. VELDE, A., FIGDOR, C., JOHNSON, K., KASTELEIN, R., YSSEL, H. Y VRIES, J. 1991. Interleukin 10 and Viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression. *J. Exp. Med.* 174: 915-24.

45.- PUNNONEN, J., DE WAAL MALEFYT, R., VAN VLASSELAER, P., GAUCHAT, J. Y DE VRIES, J. 1993. IL-10 and viral IL-10 prevent IL-4 induced IgE synthesis by inhibiting the accessory cell function of monocytes. *J. Immunol* 151: 1280-89.

46.- YSSEL, H., DE WAAL MALEFYT, R., RONCAROLO, M., ABRAMS, J., LAHESMAA, R., SPITS, H. Y VRIES, J. 1992. IL-10 is produced by subsets of human CD4⁺ T cell clones and peripheral blood T cells. *J. Immunol*, 149: 2378-84.

47.- DELASSUS, S., COUTINHO, G., SAUCIER, C., DARCHES, S. Y KOURKSKY, P. 1994. Differential cytokine expression in maternal blood and placenta during murine gestation. *J. Immunol.* 152(5): 2411-20.

48.- WEINBER, E. 1984. Pregnancy: Associated depression of cell mediated immunity. *Rev. Infect. Dis.* 6: 814.

- 49.- LIN, H., MOSMANN, T., GUILBERT, L., TUNTIPOPIPAT, S. Y WEGMANN, T. 1993. Synthesis of T Helper-2 type cytokines at the maternal-fetal interface. *J. Immunol* 151(9): 4562-73.
- 50.- HEYBORNE, K., MCGREGOR, J., HENRY, G., WITKIN, S. Y ABRAMS, J. 1994. Interleukin 10 in amniotic fluid at midtrimester: Immune activation and suppression in relation to fetal growth. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 171: 55-9.
- 51.- DRAKE, B. Y HEAD, J. 1989. Murine trophoblast can be killed by lymphokine activated killer cells. *J. Immunol* 143: 9.
- 52.- WEGMANN, T. 1984. Fetal protection against abortion. *Ann. Immunol.* 135D: 309.