

203



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**PARTICIPACION DE ALGUNAS CITOCINAS
EN FORMULACIONES COSMETICAS**

**TRABAJO ESCRITO VIA CURSO DE
EDUCACION CONTINUA
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :
P E R E Z R I N C O N G R A C I E L A**



MEXICO D. F.

**TESIS CON
FALLA DE CRICEN**



**EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA**

1999

269640



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

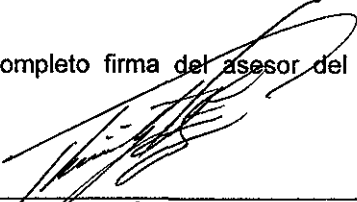
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Jurado asignado:

Presidente	Prof. DE LEÓN CHAPA SATURNINO
Vocal	Prof. GÓMEZ MARTINEZ ATONATIU EDMUNDO
Secretario	Prof. KRÖTZSCH GÓMEZ F. EDGAR
1er. suplente	Prof. ORTEGA MUÑOZ RAQUEL
2do. suplente	Prof. PEGUERO ZAMBRANO JUAN MANUEL

Nombre completo firma del asesor del tema



KRÖTZSCH GÓMEZ F. EDGAR

Nombre completo y firma del sustentante



PEREZ RINCÓN GRACIELA

DIOS DA MUCHAS OPORTUNIDADES
EN DIFERENTES MOMENTOS, DE LA VIDA
POR ESO LE DOY GRACIAS POR LA QUE
AHORA ME HA PERMITIDO APROVECHAR.

A MIS PADRES
ABEL Y JUANITA
QUE SIEMPRE ME HAN APOYADO
CON SU AMOR Y PACIENCIA

A MI HERMANO PABLO, QUIÉN FUÉ SIEMPRE
UN GRAN ALICIENTE Y APOYO

A MIS HERMANOS ABEL, ALFREDO
ROBERTO Y MARIO POR SU GRAN APOYO
TANTO MORAL COMO ECONÓMICO

A MIS PRIMOS
LEONEL, VERÓNICA Y CARLOS
QUE ME DIERÓN SU APOYO.

A EDGAR Y JANETT
POR SU AYUDA

A GLORIA ROBLES
POR SU GRAN APOYO

A LA U.N.A.M.
Y A MIA PROFESORES

A MIS AMIGAS Y AMIGOS
QUE ME ANIMARON SIEMPRE.

ÍNDICE

Introducción	2
Cap. I.- Descripción de la piel	3
Cap. II.- Inmunología de la piel	12
Cap. III.- Participación de las citocinas en la piel	16
Cap. IV.- Aplicación terapéutica de las citocinas en la piel	28
Cap. V.- Aplicación de citocinas en productos cosméticos	34
Conclusiones	37
Bibliografía	39

INTRODUCCIÓN

El avance tecnológico y científico de los últimos 20 años ha afectado a todas las áreas del conocimiento en forma dramática, de tal manera que la cosmetología no podía quedar fuera de esta evolución. Así que las cremas tradicionales preparadas con una base oleosa y una acuosa que sólo estaban destinadas al embellecimiento de la apariencia de la piel, sin perturbar sus funciones vitales, han evolucionado debido al conocimiento cada vez mayor de la estructura cutánea así como de sus principales componentes. Así, la tendencia actual es la de elaborar cosméticos con algunos de los componentes naturales de la piel como principios activos, sin quedar en desuso las cremas tradicionales. Los primeros constituyentes en ser utilizados de esta forma fueron la colágena y la queratina, con lo que la función de estos cosméticos ha dejado de ser solo maquillar, proporcionar higiene y fragancia, iniciándose la preocupación de elaborar cosméticos que favorezcan el cuidado de la piel, realizando una misión dermatológica específica, surgiendo así los *cosméticos de tratamiento o cosmeceúticos*.

Por otro lado el avance dermatológico ha deteniendo su atención en moléculas multifuncionales llamadas citocinas, que entre sus muchos atributos se detecta su participación en el recambio de los componentes estructurales de la piel, así como la ingerencia en el metabolismo de dicho órgano, surgiendo el interés de utilizarlas como principios activos en cosméticos.

DESCRIPCIÓN DE LA PIEL

Por su ubicación la piel se convierte en un órgano de superficie que está uniformemente extendido por toda la periferia del cuerpo (Latarjet A, 1983), por lo que este órgano contacta con el medio exterior por su cara superficial. Sin embargo, no la convierte en una simple barrera, sino en una cubierta indispensable para una armonía adecuada del organismo, ya que está constituida por células, proteínas, glicopolisacáridos de cadena larga o glucosaminoglicanos (GAGs), capilares, vasos linfáticos, terminales nerviosas, glándulas sebáceas y sudoríparas. Pese a la complejidad e importancia que el órgano cutáneo tiene, por la gran cantidad de funciones que desempeña, solo se le valora cuando se presenta alguna lesión, pues si llegara a faltar se pondría en riesgo la vida, puesto que recubre los órganos y tejidos internos del cuerpo, soportando las agresiones del exterior y del interior del mismo (Quiroga M, 1987).

Pese a esto, la piel es todavía mal comprendida, de tal forma que frecuentemente es maltratada por médicos, por la industria farmacéutica y cosmética (Quiroga M, 1987); ya que desde el punto de vista de la cosmética, su exterioridad le confiere una función estética como "órgano de presentación", con base en el cual el medio social juzga el aspecto de cada individuo, impulsándolo a conservar o aumentar la belleza cutánea (Latarjet A, 1983).

El tejido cutáneo de una persona adulta comprende entre 1.5 y 2.0 m cuadrados y pesa alrededor de 4 Kg, llegando a tener un grosor de 0.5 a 2.0 mm (aunque en las palmas de las manos, plantas de los pies y en la nuca pueden alcanzar un espesor de 3.0 a 4.0 mm). A pesar de ser un órgano tan extenso tiene algunos "orificios" naturales, los cuales pueden ser de dos clases:

- 1.- Orificios de los folículos pilosos que dan paso a los pelos.
- 2.- Orificios de las glándulas sebáceas y de las glándulas sudoríparas, que dan paso los primeros al sebo y los segundos al sudor (Quiroga M, 1987).

EMBRIOGENIA

En el embrión se distinguen inicialmente dos capas bien diferenciadas llamadas endodermo y ectodermo; posteriormente se genera una "mezcla" entre ambas por invaginación del ectodermo al endodermo dando origen a una nueva capa llamada mesodermo; asimismo cada una de éstas dan origen a órganos y tejidos del cuerpo. En este punto se inicia la formación de la piel, la cual se deriva del ecto y mesodermo. El ectodermo dará origen a la epidermis, a los folículos pilosos, a las glándulas sebáceas y sudoríparas y a las uñas. Mientras que el mesodermo dará origen al tejido conjuntivo de la dermis, músculos piloerectores, vasos sanguíneos y linfáticos. Estas capas se forman desde estadios muy tempranos del desarrollo y alcanzan su madurez antes del nacimiento (Krötzsch-Gómez FE, 1997).

El órgano cutáneo esta constituido por tres capas bien definidas; la epidermis, la dermis e hipodermis o tejido adiposo. Únicamente la dermis se encuentra vascularizada y a partir de ésta se nutre la epidermis (Quiroga M, 1987).

EPIDERMIS

La epidermis es la capa superficial de la piel y está formada por cuatro tipos distintos de células: queratinocitos, melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans o dendríticas; la observación microscópica permite distinguir en ella cinco estratos diferentes, que desde la profundidad a la superficie son los siguientes (Amado S, 1985):

- a) Estrato basal
- b) Estrato malpighiano o espinoso
- c) Estrato granuloso
- d) Estrato lúcido
- e) Estrato córneo

Estos estratos están formados esencialmente por queratinocitos cuya función principal es la producción de queratina, la cual es una proteína laminar rica en azufre, que impide la penetración a los organismos patógenos, evita la pérdida de líquidos, tiene una cierta afinidad por las grasas, es resistente a los ácidos y álcalis débiles y a la mayoría de las enzimas. Es mala conductora de las radiaciones solares y confiere resistencia a la abrasión. Asimismo, una de las

variedades de esta proteína es el principal constituyente del citoesqueleto de las células epidérmicas (Peña Penabad C, 1997).

Conforme las células maduran, los queratinocitos van subiendo hasta llegar a la capa córnea, al alcanzar dicha capa el queratinocito muere y posteriormente será reemplazado por otro. Por esto, se considera que el tejido epidérmico es el más dinámico de la piel, ya que la renovación de la epidermis total tarda de 35 a 45 días, y el crecimiento de este tejido está regulado por el factor de crecimiento epidérmico (EGF) entre otros (Marieb E N, 1992).

Otra de las células que componen a la epidermis es el melanocito, éste se encuentra en el estrato basal y tiene como actividad fundamental la producción de melanina, la cual es el pigmento responsable de darle una coloración determinada a la piel, donde el tono cutáneo no depende del número de estas células, puesto que es casi el mismo para los diferentes tipos de piel, sino de la actividad de los melanocitos, que está supeditada a las distintas razas, así como al tiempo de exposición de la piel a los rayos del sol, etc. (Quiroga M, 1987).

Las células de Langerhans o dendríticas participan principalmente en la respuesta inmune de la piel, son producidas en la médula ósea, de donde emigran a la epidermis.

Por último, tenemos a las células de Merkel, cuya forma es casi semiesférica, su número es menor respecto a las anteriores, y presentan una íntima relación con las fibras nerviosas, debido a esto se cree que pueden funcionar como receptores táctiles (Marieb Elaine N, 1992).

ESTRATO BASAL

Es la capa más profunda de la epidermis y solo se separa de la dermis por una membrana delgada, casi imperceptible (Marieb E N, 1992). Esta capa se constituye fundamentalmente por queratinocitos y en mínima parte por melanocitos. Tiene una apariencia ondulante debido a las numerosas prolongaciones digitales llamadas brotes interpapilares, los que se introducen en la dermis recibiendo el nombre de papilas (Quiroga M, 1987).

ESTRATO MALPIGHIANO O ESPINOSO

Se encuentra sobre la capa basal y lo conforman de 6 a 20 hileras de queratinocitos con forma globular poliédrica dando una apariencia espinosa, éstos se adhieren entre sí por interacciones de las membranas o desmosomas (Quiroga M, 1987), lo que limita el paso de nutrientes, lo cual dificulta la mitosis de algunas células superficiales de esta capa (Marieb E N, 1992). También abundan en este estrato las células de Langerhans, las cuales se ubican alrededor de los queratinocitos (Peña Penabad C, 1997).

ESTRATO GRANULOSO

El tercer estrato avanzado hacia la superficie es el granuloso, está constituido por tres hileras de queratinocitos semiovalados, con núcleos basófilos y protoplasma cargado de granulaciones queratohialinas (diferentes a la queratina)

(Quiroga M, 1987), lo que le da un aspecto granuloso y una mayor resistencia (Eckort R, 1992).

ESTRATO LÚCIDO

El estrato lúcido se encuentra entre la capa granulosa y la capa córnea, está constituido por dos o tres capas de queratinocitos aplanados, donde la mayor parte de ellos ya han muerto, por lo que ya no tienen núcleo y sus lisosomas digieren a los organelos dando inicio a la transformación córnea, visualizándose este estrato como un línea semitransparente (Latarjet A, 1983).

ESTRATO CÓRNEO

Es la capa superficial de la epidermis, y representa la fase final del proceso de diferenciación de los queratinocitos, está conformada por 20 a 30 filas de queratinocitos muertos, sin núcleo, llenos de queratina y son los más aplanados de la epidermis. Su espesor es variable de acuerdo a la región del cuerpo en donde se encuentra, ya que esta capa protege a las capas inferiores contra la abrasión, la pérdida del agua, los ataques físicos, químicos y biológicos (Marieb E N, 1992).

Las células de la capa superior de este estrato se desvinculan y desprenden en forma continua e imperceptible, y cuando llega a ser notable se dice que hay descamación (Latarjet A, 1983).

DERMIS

Es la segunda capa de la piel, se encuentra por debajo de la epidermis, tiene un espesor de 15 a 40 veces superior a ésta. Y se conforma por una trama reticular compleja, formada por fibras de colágena, fibras elásticas y GAGs (Peña-Penabad C, 1997). Esta capa es resistente y espesa, forma una especie de malla esponjosa embebida en una sustancia fundamental amorfa, con escasos elementos celulares. Las células constituyentes de esta capa son principalmente los fibroblastos y algunos macrófagos. En el espesor dérmico se alojan algunas terminaciones nerviosas, vasos capilares y vasos linfáticos, glándulas sebáceas, sudoríparas, folículos pilosos y fibras musculares localizadas (Marieb Elaine N, 1992)

La función principal de los fibroblastos es la síntesis de fibras reticulares, fibras elásticas y GAGs, así como su degradación mediante colagenasa y gelatinasas entre otras enzimas. Dicha actividad es especialmente evidente en la dermis papilar (Peña Penabad C, 1997). Los haces fibrosos gruesos están formados por colágena tipo I, las fibras reticulares por colágena tipo III, mientras que las elásticas por elastina a la cual se debe en gran medida la elasticidad de la piel.

En esta capa se encuentran los músculos erectores del pelo que son estructuras musculares lisas y estriadas, ubicadas en cada uno de los folículos pilosos, las cuales se contraen por estímulos emocionales o ambientales, produciendo la verticalización del folículo piloso y del pelo anexo ej. "la piel de gallina" (Marieb E N, 1992).

Esta capa cutánea se divide en dos zonas que, de la superficie a la profundidad son: dermis papilar y dermis reticular (Peña Penabad C, 1997).

DERMIS PAPILAR

Corresponde a la porción de la dermis que se ubica directamente por debajo de la epidermis. Las células principales de esta capa son los fibroblastos, las cuales poseen una alta capacidad de síntesis y proliferación; la molécula que más produce es la colágena tipo III y en menor grado la colágena tipo I (Eckort R, 1992). Esta región contiene digitaciones cónicas o papilas, las cuales pueden ser simples o compuestas con varios vértices en la base cónica llamadas "crestas dérmicas". La presencia de vasos sanguíneos dentro de las papilas y la red subpapilar que ellos constituyen, son algunas de sus características anatómo-fisiológicas más importantes (Quiroga M, 1987).

DERMIS RETICULAR

Esta capa se encuentra inmediatamente por debajo de la capa papilar y colinda al mismo tiempo con la hipodermis. El límite es arbitrario, ya que sólo hay un aumento del espesor y de la densidad de la trama fibrilar, debido a que está constituida principalmente por colágena tipo I, organizada básicamente en paquetes fibrilares largos entrelazados reticularmente (Eckort R, 1992).

También la conforman vasos sanguíneos y linfáticos, terminales nerviosas, así como glándulas sebáceas y sudoríparas al igual que algunos folículos pilosos (Marieb E N, 1992).

HIPODERMIS O TEJIDO ADIPOSO

El corión se prolonga hacia la profundidad enviando franjas fibrosas orientadas oblicuamente formando trabéculas que delimitan a los lóbulos grasos, subdivididos a su vez por tabiques fibrosos que salen de sus paredes. Contiene plexos nerviosos y sanguíneos siendo de esta forma la capa más irrigada; también en ella se encuentran algunas glándulas sudoríparas y los folículos pilosos más profundos (Quiroga M, 1987). En esta región la célula conjuntiva especializada en la síntesis y almacenamiento de la grasa cutánea es el adipocito (Marieb E N, 1992),

Los tabiques fibrosos se adelgazan a medida que se profundiza, y la hipodermis se confunde progresivamente con el tejido graso subcutáneo. Su presencia es un factor importante de protección contra traumatismos, pérdida de calor, y también constituye una reserva de energía metabólica (Eckort R, 1992). Estéticamente da turgencia a la piel, de tal forma que cuando esta capa se ve severamente disminuida la piel se afloja formando pliegues y arrugas (Quiroga M, 1987).

Existen algunas zonas muy especiales de la piel llamadas semimucosas, ya que son áreas de transición cutaneomucosa. Dichas zonas se encuentran en los labios y en los genitales; el área de los labios tiene una especial importancia cosmética, porque comprende una cara cutánea, otra mucosa y otra semimucosa, esta última

se encuentra en su borde libre. La cara cutánea posee la estructura común de la piel con pelos, glándulas sebáceas y sudoríparas, la cara mucosa tiene las características de la mucosa bucal con glándulas salivales análogas a las submaxilares (Amado S, 1985). La semimucosa labial contiene características mixtas, pues el epitelio es más grueso que el de la piel normal, por un incremento en el espesor de la capa de Malpighi, sin embargo la capa córnea es más fina, y casi no presenta capa granulosa, carece de pelo, glándulas sebáceas y salivales (Quiroga M, 1987).

FUNCIONES DE LA PIEL

Las mejor conocidas son: la función sebácea, la sensorial y la defensiva.

a) Función sebácea.- Es el producto de la acción de las glándulas sebáceas, regidas por productos gonadales. Estas glándulas producen ácidos grasos esterificados en un 50%, ácidos grasos saturados en un 25%, ácidos grasos no saturados en un 20%, mientras que de colesterol y otras sustancias como fosfolípidos y vitamina E en un 5% (Quiroga M, 1987). Los productos del sudor y sebo constituyen el manto ácido, emulsión que proporciona turgencia a la piel, dándole suavidad y elasticidad, donde la falta o abundancia de estos elementos originan los diferentes tipos de piel (Laterjet A, 1983).

b) Función sensorial.- El tejido cutáneo es el órgano más rico en terminaciones nerviosas; en su mayoría son fibras nerviosas cerebroespinales, las cuales le permiten apreciar las cuatro modalidades básicas de sensación cutánea como son:

tacto, temperatura, dolor y otras como prurito o el cosquilleo, que resultan de una combinación de dos o más de las modalidades primarias anteriores que llegan simultáneamente al sistema nervioso central (Marieb E N, 1992). Además de estas terminaciones nerviosas encargadas de la función sensorial, hay nervios autónomos o vegetativos que inervan a los vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y músculos erectores del pelo, mientras que las glándulas sebáceas carecen de inervación (Amado S, 1985).

c) Función de sudoración.- Es modulada por el sistema nervioso central y el hipotálamo, que activa a las glándulas sudoríparas, por estímulos térmicos y emocionales, siendo el calor el más común (Amado S, 1985). El sudor es un líquido que contiene un 99% de agua y un 1% de sustancias sólidas como cloruro de sodio, cloruro de potasio y productos orgánicos como urea, aminoácidos, carbohidratos y péptidos (Quiroga M, 1987). Tiene importancia como regulador térmico, también regula el balance hídrico-electrolítico. Además, el sudor influye en el pH de la piel y en las cualidades organolépticas (Marieb Elaine N, 1992).

d) Función defensiva.- Su función como "órgano de defensa" en la superficie, es contra la agresión de agentes externos, tanto químicos, físicos como biológicos. Los mecanismos defensivos de su estructura normal son suficientes para protegerla, manteniendo su integridad y temperatura adecuada. El sudor y el sebo tienen una función defensiva al retardar la multiplicación de los microorganismos que conforman la flora habitual de la piel, además de eliminar a algunos microorganismos patógenos (Marieb E N, 1992).

Por otra parte, la piel cuenta con algunos componentes accesorios, tal es el caso de los pelos y las uñas. Donde el pelo es una formación epidérmica filiforme y flexible que sobresale de la superficie libre de la piel. Están formados por tres partes, el tronco, que es la parte libre, la cual termina en punta y es más o menos largo, según la región. La raíz, que se encuentra oculta en el folículo piloso; y el bulbo, en donde se adelgaza y posteriormente se engrosa, formando una masa ovoide cuya extremidad interna cubre la papila pilosa. Los pelos se encuentran en toda la superficie cutánea, excepto en las palmas de las manos, en la planta de los pies y en los labios (Latarjet A, 1983). También tiene una función defensiva que varía según la región, como las pestañas que protegen a los ojos contra la luz solar, los pelos de la nariz filtran el aire de partículas y microorganismos que contiene, etc. (Marieb E N, 1992). Por su parte, la uña es una capa modificada de la epidermis de consistencia córnea, con forma de lámina cuadrilátera, blanquizca y semitransparente, que cubre la cara dorsal de la última falange de cada uno de los dedos de las manos y de los pies (Latarjet A, 1983). Se le ha atribuido la función de herramienta y refuerzo en las falanges, intervienen en la sensibilidad táctil, en la presión de objetos pequeños, para rascar, etc.- (Quiroga M, 1987).

INMUNOLOGÍA DE LA PIEL

Al ser la piel un órgano extenso, como ya se mencionó antes, puede ser agredido por factores externos e internos, y como respuesta ante esas agresiones intervienen procesos inmunológicos, por lo que en este trabajo se mencionarán brevemente las bases de dicho fenómeno.

El sistema inmune es un sistema de defensa, destruye y/o aísla a los agentes extraños al organismo (antígenos). Este sistema presenta dos formas de acción, que al mismo tiempo dan origen a dos tipos de inmunidad, estas son:

a) La inmunidad celular o linfocítica: en la que participan linfocitos T sensibilizados específicamente contra el antígeno que los estimulan, entre otras células. Los linfocitos T liberan moléculas biológicamente activas llamadas linfocinas, cuya acción en general consiste en el control del crecimiento, movilidad y diferenciación de los linfocitos T y B; también ejercen un efecto similar en otras células del sistema inmune (Roitt I. 1994).

b) La inmunidad humoral: donde la respuesta se manifiesta a través de moléculas solubles llamadas anticuerpos, que son globulinas capaces de adherirse al agente invasor, lo cual permite su identificación por diferentes componentes celulares y llevar a la lisis o aislamiento del antígeno o agente extraño (Roitt I. 1994).

Cabe señalar que si bien se reconocen estos dos tipos de respuesta, casi siempre se presentan simultáneamente, ya que mientras la respuesta celular actúa, se están generando los estímulos para la humoral.

En la respuesta inmune intervienen una serie de órganos y estructuras que constituyen el sistema inmune formado por la médula ósea y el timo, como órganos primarios por ser los sitios en donde proliferan y maduran los linfocitos B y linfocitos T respectivamente, además los ganglios linfáticos, el bazo, las amígdalas y placas de Peyer como órganos secundarios, donde se llevan a cabo las respuestas inmunes tanto celulares como humorales (Roitt I. 1994).

Los linfocitos que promueven la respuesta inmune se dividen en dos poblaciones separadas. Una de las poblaciones es la de los linfocitos sensibilizados que proporcionan inmunidad celular; y la otra población forma los anticuerpos, que participan en la inmunidad humoral (Benacerraf B, 1986).

En el embrión, ambos tipos de linfocitos derivan de células de la línea mieloide, algunos migran al timo y allí maduran, a éstos se les denominan linfocitos T (González C, 1991). Una vez maduros estos linfocitos salen del timo y circulan continuamente desde la sangre hasta los ganglios linfáticos y regresan a la sangre. Los linfocitos T se dividen en tres clases:

- a) Linfocitos T cooperadores (Th).- Ayudan a otros linfocitos a ser funcionales; como a los linfocitos T citotóxicos (Tc) o a los linfocitos B a madurar para posteriormente secretar anticuerpos.
- b) Linfocitos T citotóxicos (Tc),. Son células que se adhieren al antígeno eliminándolo por lisis enzimática y oxidaciones inespecíficas (Zambrano Villa S

1994).

c) Linfocitos Tsupresores (Ts).- Actualmente no se sabe si los linfocitos Ts existen realmente como subpoblación celular, sin embargo se sabe que existe una función supresora que permite regular la respuesta inmune (Weir DM 1995).

Por su parte, la otra población madura en la médula ósea, a éstos se les denomina linfocitos B, y son los encargados principales de la inmunidad humoral. Cuando el linfocito B llega a la madurez circula libremente por la sangre y se infiltra gradualmente en los tejidos linfoides (Marieb E N, 1992). Estos linfocitos maduran hacia su activación potencial a células plasmáticas que se especializan sin proliferar, únicamente producen inmunoglobulinas por varios días hasta morir. Para que estas células se activen necesitan de la colaboración directa o indirecta de las células T, así como para la formación de anticuerpos, excepto en los antígenos denominados timoindependientes, que son capaces de estimular directamente a las células B (González Castro U, 1991).

Células asesinas naturales (Nk).- Derivan de la médula ósea, residen en el bazo, sangre periférica y pulmones se asemejan al macrófago en tamaño, son activadas por factores solubles como el interferón e interleucina-2 (IL-2) entre otros, además pueden activarse espontáneamente. Su capacidad efectora es de tiempos cortos, carecen de memoria y realizan la citotoxicidad. Asimismo, las células Nk son activadas por productos bacterianos y en si durante infecciones (Roitt I. 1994).

Macrófagos.- Son células que poseen una capacidad fagocítica alta y destruyen en su interior patógenos bacterianos y parasitarios por mecanismos oxidativos. Son células especializadas presentadoras de antígenos, capaces de activar a los linfocitos T (Orozco NM, 1997).

Procesos inmunológicos en la piel

En la piel, los procesos inmunológicos se producen preferentemente en el contexto de un medio celular, tanto de células inmunocompetentes como de células constitutivas de la piel, con capacidad de interactuar entre sí (González Castro U, 1991). Algunas interacciones requieren contacto celular directo, mientras que otras están para facilitar el desarrollo de la reacción inmunitaria y determinar el grado de amplificación de la respuesta, reclutando las células necesarias (Benacerraf B, 1986).

Al penetrar el antígeno en la piel, las células de Langerhans o células dendríticas, internalizan al antígeno, es decir, cuando la sustancia extraña ha sido reconocida como tal.

Estas células se alejan a través de los vasos eferentes hacia los ganglios linfáticos, en donde se pondrá en juego una de las dos respuestas inmunológicas mencionados anteriormente (Roitt I, 1994). Las células inmunocompetentes generan una respuesta de defensa, la cual tiene tres características (Amado S, 1985):

- a) Es inducida por la sustancia extraña
- b) Es específica

c) En algunos casos tiene memoria

Si la información llega a la zona medular del ganglio se activan los linfocitos B, dando origen a células plasmáticas, las cuales liberarán anticuerpos que viajarán por la linfa hasta el torrente sanguíneo para llegar al lugar de la infección (González Castro U, 1991), donde formarán complejos con los antígenos facilitando su fagocitosis y digestión favoreciendo la desaparición del agente extraño (se observa principalmente en la destrucción de bacterias y algunos virus, también en la anafilaxia y algunas reacciones a medicamentos) (Amado S, 1985).

Si la información llega a la zona paracortical, se activarán los linfocitos T, induciendo la proliferación de linfocitos Tc, los cuales viajarán igual que los anticuerpos por la linfa hasta el sitio infectado y mediante la síntesis y liberación de enzimas hidrolíticas y radicales oxidantes lograrán la destrucción del agente agresor (Roitt I, 1994). (Participa en la defensa contra virus, hongos, micobacterias y también en la patogenia de la dermatitis por contacto y rechazo de injertos) (Amado S, 1985).

Los dos mecanismos, el humoral y el celular, no son independientes están integrados en un sistema interregulador, entre los Th y Ts, donde si por alguna razón fallan los Ts, los linfocitos B aumentan al igual que los anticuerpos (Zambrano Villa S, 1994).

Una vez que se activan los linfocitos T y B, se forman clones de linfocitos de memoria, las cuales contienen la información del antígeno que les activó, de tal forma que si se presenta nuevamente éste, lo identificarán inmediatamente despertando la respuesta inmune (González Castro U, 1991).

FUNCION DE LAS CITOCINAS EN LA PIEL

Las citocinas son grupos de glucoproteínas que funcionan como mediadores de las comunicaciones celulares, tanto en las células inmunes como en las no inmunes. Se llamaron en un inicio monocinas o linfocinas, pero dado que son producidas por muchas otras células, además de los linfocitos, reciben el nombre genérico de citocinas (González Castro U, 1991).

Son mediadores celulares importantes de activación, proliferación, migración y diferenciación celular. Su forma de acción consiste en unirse a receptores específicos de la membrana de la célula blanco, donde aunque carecen de actividad enzimática y reactividad química importante, logran modificar el comportamiento de la célula sobre la que actúan (González Castro U, 1991).

Existen dos tipos de receptores para las citocinas, los constitutivos, o sea que no necesitan de una señal externa para su expresión y los inducidos, que necesitan una señal exógena para su expresión, es decir, requieren que la célula se encuentre activada.

Desde un punto de vista funcional, estos factores son similares a las hormonas. Tienen una acción autócrina cuando actúan sobre la propia célula que los produce y acción parácrina cuando lo hacen sobre las células vecinas. Sólo algunos de ellos poseen una acción endócrina importante al actuar a distancia ya que en

general desaparecen rápidamente de la sangre, por lo que en este medio los cambios en su proporción son difíciles de detectar incluso en reacciones inmunológicas intensas (Roitt I. 1994).

En ocasiones, los efectos producidos al interaccionar varias citocinas, ya sea al mismo tiempo o sucesivamente sobre la misma célula blanco, son inesperados, de hecho, en ese caso pueden comportarse simultáneamente como inhibitorias, aditivas o sinérgicas, incluso pueden provocar un efecto completamente distinto al habitual cuando actúan por separado. Estas sustancias se interrelacionan por medio de señales intercelulares, como si se tratase de un verdadero lenguaje, donde existen ejemplos de vías de señalización secuenciales o en serie, y paralelas. En el primer caso, una citocina frecuentemente ocasiona la secreción de una segunda citocina, ésta a su vez de otra y así sucesivamente, fenómeno que se conoce como cascada de citocinas.

La presencia de una citocina no implica necesariamente que tenga lugar un determinado efecto. Deben tenerse en cuenta, además de las propiedades de cada una de ellas, otros factores tales como la condición específica de la célula blanco sobre la que actúan, la afinidad de sus receptores y la concentración local de la citocina. Tampoco tienen una función exclusiva, ya que un mismo efecto puede ser conseguido por más de una vía, es decir, que una o varias citocinas pueden producir la misma acción al actuar sobre una determinada célula (González Castro U, 1991).

Estos factores reguladores contribuyen de forma inespecífica a la respuesta inmune contra un determinado antígeno. Inicialmente fueron descritos sobre la base

de su efecto en la respuesta humoral o celular, según predominara su efecto sobre las células B o T, aunque actualmente sabemos que se encuentran en ambas ramas de la respuesta inmune. Existe un número variado de estos factores cuya importancia es notoria en muchos procesos biológicos (González Castro U, 1991). De manera que las citocinas se clasifican de la siguiente forma (Estrach Panella MT, 1994):

Interleucinas

- Interleucina -1,2,3, ...13

Interferones

- Interferón - α , β y γ

Factores de crecimiento

- Factores de crecimiento transformante α y β
- Factor de crecimiento epidérmico
- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
- Factores de crecimiento semejantes a la insulina o somatomedinas
- Factores de crecimiento fibroblástico, ácido y básico

Citocinas citotóxicas

- Factores de necrosis tumoral α y β

Factores estimuladores de colonias

- Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos
- Factor estimulador de colonias de monocitos-macrófagos

- Factor estimulador de colonias de granulocitos

Sólo haremos mención de algunas de las citocinas mejor descritas a nivel de la respuesta inmune :

INTERLEUCINAS

Las Interleucinas (IL) se denominaron de acuerdo con su función original como sustancias inmunorreguladoras, sin embargo está demostrado que poseen una amplia actividad biológica sobre numerosas células, y que son secretadas tanto por células linfoides como no linfoides (Schwars T, 1992)

Interleucina - 1 (IL-1)

Es la más conocida, es una proteína pequeña, con peso molecular aproximado a 15,000 Da, se le encuentra en forma soluble, posee funciones metabólicas e inflamatorias. Aunque existen dos tipos α y β , ambos se unen a los mismos receptores y sus efectos son similares. La sintetizan numerosas células y actúan en gran variedad de ellas (linfocitos, células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos, células nerviosas, etc.) (Schwars T, 1992). En el sistema inmune, su misión principal es la de estimular a las células para responder frente a determinadas señales. Inicia el proceso de amplificación al activar a los linfocitos T provocando la secreción de IL-2 e induciendo la expresión de receptores para esta citocina (Zambrano Villa S, 1994). Participa en la producción de inmunoglobulinas (Ig) al actuar directamente sobre linfocitos B e indirectamente sobre linfocitos T; además,

estimula la producción de otras citocinas necesarias para la producción de anticuerpos (González Castro U, 1991).

Interleucina - 2 (IL-2)

Morgan y colaboradores la describieron como un factor de crecimiento de células T cooperadoras activadas, ya que es producida por células T activadas con un mitógeno en presencia de IL-1, por esto su síntesis es restringida y su actividad más limitada (González Castro U, 1991). Su efecto principal consiste en estimular la proliferación y la diferenciación de linfocitos T actuando conjuntamente con el antígeno y otras citocinas. Tiene una acción autócrina importante, manteniendo la activación del propio linfocito que la produce y permitiendo la expresión de sus receptores. Asimismo, los linfocitos y células Nk pueden expresar receptores para la IL-2, y en respuesta a ella proliferar y diferenciarse (Zambrano Villa S, 1994). También es capaz de aumentar la producción de otras citocinas como interferones y factores estimuladores de colonias (Schwars T, 1992).

Interleucina -3 (IL-3)

Los linfocitos T activados son la principal fuente de producción de esta interleucina, aunque también otras células como los queratinocitos pueden secretarla (González Castro U, 1991).

Se trata de un factor estimulador de colonias capaz de actuar sobre células hematopoyéticas y sobre precursores linfoides, por ello se conoce también como multifactor estimulador de colonias. También induce la expresión de receptores para

otros factores (Estrach Panella MT, 1994). Otra característica importante es su participación en la proliferación y diferenciación de mastocitos (Schwars T, 1992).

Interleucina - 4 (IL-4)

Se conoce como factor estimulador de células B, sus efectos pueden consistir tanto en la estimulación del crecimiento o proliferación de las células B activadas así como de las células T (Zambrano Villa S, 1994). Puede sinergizar o reemplazar parcialmente a la IL-2. Interviene en la producción de IgE por lo que se le relaciona con fenómenos de hipersensibilidad. También participa en la estimulación de la proliferación de mastocitos. Junto con la IL-2 actúa de forma paralela en la estimulación de respuestas citotóxicas (González Castro U, 1991).

Interleucina-5 (IL-5)

Actúa sinérgicamente con la IL-4, induce la proliferación de linfocitos B estimulados, aunque tiene mayor efecto sobre la diferenciación hacia células plásmáticas (Zambrano Villa S, 1994). Induce también la producción de células Tc y facilita su maduración, junto con la IL-3 desempeña un posible papel en los *infiltrados cutáneos por eosinófilos* (González Castro U, 1991).

Interleucina-6 (IL-6)

Es una interleucina constitutiva ubicua, y con capacidad de iniciar la respuesta inflamatoria e inmune. Se ha sugerido que sería capaz de mediar en la participación sistémica de los procesos patológicos locales (Zambrano Villa S, 1994). Tiene la capacidad de causar fiebre y producir reactantes de fase aguda. Parece ser que la piel, especialmente la lesionada, es una de las fuentes más importantes

de producción de esta interleucina; no obstante, existe una gran variedad de células capaces de producirla (González Castro U, 1991). Las interleucinas 1, 2 y 4, el interferón γ , los factores estimuladores de colonias y algunos factores de crecimiento pueden estimular su producción al actuar sobre las células que la producen (Schwars T, 1992). Junto con la IL-1 participa en la activación de los linfocitos T, donde interviene de forma especial en las reacciones de tipo citotóxico, ya que es un factor diferenciador de células T citotóxicas tanto específicas (linfocitos Tc) como inespecíficas (Nk) (Estrach Panella MT 1994).

Interleucina-7 (IL-7)

Es un factor activador de células precursoras tanto de linfocitos B como de linfocitos T, y desempeña un papel importante en el rendimiento celular necesario para la respuesta inmune (Zambrano Villa S, 1994). Puede estimular la producción de la IL-2 y activar la expresión de receptores de alta afinidad para IL-2 (González Castro U, 1991).

Interleucina-8 (IL-8)

También se le conoce como factor quimiotáctico de neutrófilos (Estrach Panella MT 1994), se ha co-purificado con la IL-1 y parece ser responsable de la migración de neutrófilos de la sangre a los tejidos (González Castro U, 1991).

Interleucina-9 (IL-9)

Actúa sobre la proliferación de células T, mastocitos y células leucémicas megacarioblásticas (Estrach Panella MT, 1994).

Interleucina-10 (IL-10)

Es un factor inhibidor de la síntesis de citocinas (IL-2, IL-3, TNF, IFN, GM-CSF), coestimula a mastocitos y timocitos (Estrach Panella M.T, 1994). Además, estimula la síntesis de colagenasa en fibroblastos (Zakari R, 1994).

Las Interleucinas -11-12 y -13 son menos conocidas y se sabe que la IL-11, es una citocina hematopoyética, por otro lado la IL-12 actúa como un factor de crecimiento de células T activadas, se sinergetiza con la IL-2 en la inducción del efecto citotóxico efector. Y por último la IL-13 es una citocina derivada de las células T, induce la síntesis de IgE e IgG por las células B (Estrach Panella M T, 1994).

FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS (CSF)

Los constituyen una familia de péptidos glucosilados que regulan la producción y funciones de las células hematopoyéticas (Schwars T, 1992).

Existen cuatro bien definidos: multifactor estimulador o IL-3; factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); factor estimulador de las colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulador de las colonias de monocitos (M-CSF) (Estrach Panela MT,1994). El GM-CSF es producido fundamentalmente por linfocitos Th, aunque también por otras células; estimula la diferenciación de los precursores de granulocitos y macrófagos, pero tiene poco valor en la hematopoyesis normal. Su actividad inmunológica más importante es la capacidad de hacer proliferar y activar a macrófagos maduros, induciendo la producción de

IL-1 y la presentación de antígenos. Aumenta la producción de IL-2 por linfocitos Th e incrementa la respuesta inmune humoral. También estimula las funciones efectoras de neutrófilos y eosinófilos (González Castro U, 1991).

INTERFERONES (IFN)

Los interferones fueron identificados inicialmente sobre la base de sus efectos antivirales pero no inmunológicos clásicos, y posteriormente se les han reconocido propiedades antiproliferativas, antitumorales e inmunomoduladoras. Son secretados por células de la rama inmunológica entre otras.

Se conocen tres tipos de IFN: α , β y γ , pero sólo se han identificado dos clases de receptores, uno para los IFNs α y β , y otro para el IFN- γ . Influyen tanto en la defensa inmunológica inespecífica como en la antígenodependiente (Schwars T, 1992). La secreción de interferones puede ser inducida por otras citocinas como la IL-1, IL-2 y CSF (González Castro U, 1991). El IFN- γ es fundamental en el control de la respuesta inmune humoral y celular, es un factor activador de macrófagos, induce la actividad de tipo citotóxico de las células Nk y neutrófilos; asimismo, provoca la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y II en células de Langerhans, queratinocitos y células tumorales (Estrach Panella MT, 1994). Este interferón es además un potente inductor de moléculas de adhesión, fundamentales en la salida de los leucocitos al tejido a través de los vasos sanguíneos (Zambrano Villa S, 1994). El interferón α tiene influencia negativa sobre la respuesta humoral (González Castro U, 1991).

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)

Los factores de necrosis tumoral fueron descritos en un principio como responsables de los fenómenos de necrosis hemorrágica en tumores de animales; actualmente, se conoce su intervención en los mecanismos citotóxicos de los tumores humanos. Se conocen dos subtipos: el TNF- α (caquectina), es producido por diferentes células y el TNF- β (linfotoxina) producido por linfocitos.

El TNF- α , además de sus efectos citotóxicos para tumores, facilita la quimiotaxis de los neutrófilos y linfocitos, y ejerce un importante papel en la reacción del injerto contra el huésped.

FACTORES DE CRECIMIENTO (GF)

El término GF deriva de sus efectos estimuladores sobre la proliferación celular y la síntesis de ADN in-vitro (González Castro U, 1991). Este hecho puede llevar a confusiones, pues debe tenerse en cuenta que lo que los biólogos celulares denominaban GF, los inmunológicos denominan IL, y los hematólogos, CSF (Estrach Panella MT, 1994).

Los GFs constituyen una familia de péptidos reguladores con funciones múltiples y variadas. Además, entre ellos se incluyen algunas interleucinas (IL-1) e interferones (IFN- α) (Schwars T, 1992). Comprenden, entre otros, al factor de crecimiento epidérmico (EGF); factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF); factor de crecimiento

fibroblástico (FGF ácido y básico); factor de crecimiento transformante (TGF - α , β y e) (Cárter BJ, 1996).

Los factores de crecimiento controlan la proliferación, tanto de las células normales como de las malignas, e intervienen en la formación de las matrices proteicas, ello explica que sean importantes mediadores de la inmunidad (Schwars T, 1992). También intervienen en los mecanismos patofisiológicos de la epitelización de heridas.

Una vez descritas las propiedades de las citocinas, es importante considerar que aunque las células productoras y receptoras de estas moléculas sean de estirpes variadas e incluso algunas no esten relacionadas directamente con el sistema inmune, es lo que confiere a estas sustancias un potencial mediador sobre diversos fenómenos fisiopatológicos, entre ellos los relacionados con las enfermedades cutáneas (Estrach Panella MT, 1994).

De esta manera, los queratinocitos han sido identificados como células inmunocompetentes con capacidad para liberar una gran variedad de citocinas. En determinadas circunstancias pueden guardar cierta similitud con las células presentadoras de antígenos, ya que pueden expresar moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II y producir IL-5, la cual es sintetizada por los queratinocitos no activados aunque sus receptores no se expresen en este estado funcional. La propia IL-1 y otros estímulos son capaces de activar a los queratinocitos, y entonces se produce conjuntamente la liberación de IL-1 y la expresión de receptores para ella manteniéndose a la vez el estado de activación. En esta situación el queratinocito puede proliferar, liberar otras citocinas y expresar

moléculas de adhesión, así como estimular la producción de colágena. Todo ello es de importancia en el mantenimiento de la integridad cutánea y en la selección de células inflamatorias e inmunocompetentes. Además, los queratinocitos poseen también receptores para la IL-4, la IL-6 y el IFN- γ que, como hemos visto, son mediadores de fenómenos inmunológicos e inflamatorios. Así pues, en esa fase de activación el queratinocito se relaciona con la respuesta inmune y con los procesos inmunoinflamatorios en general (González Castro U, 1991).

Las células endoteliales desempeñan también un papel en la inmunomodulación, especialmente a un nivel cutáneo. Se conocen posibles respuestas microvasculares mediadas por citocinas, entre las que destaca el daño endotelial, la angiogénesis o capacidad de estas células para migrar, proliferar y formar vasos nuevos, y la activación o competencia para realizar funciones nuevas sin evidencia de lesión o proliferación celular. Ante ciertos estímulos como el de las interleucinas y otras citocinas, quizá secretadas desde la epidermis, las células endoteliales son capaces de producir a su vez otras citocinas tales como la IL-1, el GM-CSF y la IL-6, así como aumentar la expresión de moléculas de adhesión en respuesta a algunas de estas citocinas. Estos factores de importancia en la inmodulación también podrían explicar ciertas características de los infiltrados perivasculares que se producen en determinadas enfermedades cutáneas (Estrach Panella MT, 1994).

APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LAS CITOCINAS EN LA PIEL

Como ya se mencionó, las citocinas actúan como mensajeros intercelulares en procesos normales, relacionados con la inmunidad, la inflamación la proliferación y diferenciación celular. Esta función reguladora de la respuesta biológica las convierte en posibles candidatos para tratar enfermedades de carácter infeccioso, autoinmune o neoplásico. Por lo que en la terapéutica dermatológica y fundamentalmente en el campo de la oncología cutánea comienzan a tener importancia (González Castro U 1991).

De la amplia familia de las citocinas, la interleucina, los CSF, IFN, TNF y GF, destacaremos aquellos agentes que, en el estado actual de los conocimientos, ofrecen mayores perspectivas para el tratamiento de las enfermedades cutáneas.

INTERLEUCINAS

Las interleucinas son moléculas esenciales en la modulación de la respuesta inmune celular y humoral, por lo que se ha observado que muchas de ellas poseen actividad antitumoral (Bezares Gómez P, 1993). Actualmente, se están utilizando algunas IIs en ensayos clínicos muy limitados. Entre las interleucinas que se están empleando, principalmente tenemos a la IL-2 y la IL-4. La molécula estudiada de estas dos ha sido la IL-2, que activa a las células efectoras de la respuesta inmune frente a los tumores, estimulando la actividad citotóxica natural linfocitaria. También participan en la secreción de Igs y de otras citocinas como

IFN y CSF. Utilizando formas recombinantes de IL-2 está investigándose su potencial terapéutico en varios tipos de cáncer. Debido a su capacidad para inducir la destrucción de células tumorales, se ha empleado en el tratamiento del melanoma maligno diseminado como inmunoterapia adoptiva, ya que se suministra IL-2 junto con células Nk activadas in-vitro llamadas fenómeno LAK, o con linfocitos infiltrantes del tumor activados también in-vitro llamados fenómeno TIL; el mecanismo de acción antitumoral parece estar asociado a la citotoxicidad directa del fenómeno LAK o TIL y a la producción de citocinas por estímulo de la IL-2.

La IL-2 también puede emplearse en combinación con otras citocinas (IL-4, IFN, TNF, CSF), con anticuerpos monoclonales antitumorales o con quimioterapéuticos (Estrach Panella MT, 1994). A dosis elevadas puede dar lugar a un síndrome de debilidad vascular, con aparición de derrames pleurales y pericárdicos, ascitis y trombocitosis de grandes vasos, así como toxicidad gastrointestinal, infecciones y complicaciones hematológicas (Estrach Panella MT, 1994).

Para los dermatólogos resulta interesante que haya un 70% de los pacientes sometidos a tratamientos con interleucinas presenten lesiones cutáneas, de características un tanto inespecíficas como eritema, prurito, urticaria, ulceraciones, púrpura, etc. En los casos que se ha realizado biopsia demuestra un cuadro inespecífico con presencia de queratinocitos necróticos, con exocitosis, degeneración vacuolar de la capa basal y focos de espongiosis, así como infiltrados perivasculares de células mononucleares en la dermis. Sin embargo, tales lesiones no son causa suficiente para suspender el tratamiento, además aún no existe

relación entre la dosis total del factor y la aparición de lesiones cutáneas (Estrach Panella MT, 1994).

FACTORES ESTIMULANTES DE COLNIAS (CSF)

Los factores estimulantes de colonias son citocinas reguladoras de la producción y metabolismo de las células hematopoyéticas, lo que les permite tener un indiscutible valor terapéutico en enfermedades de carácter hematológico, también pueden ser eficaces en la estimulación de la respuesta del huésped frente a la infección y la neoplasia. *El mejor conocido es el GM-CSF, ya que promueve la diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas a granulocitos y macrófagos. Además facilita la función de los neutrófilos y aumenta su quimiotaxis, es capaz de inducir la maduración fenotípica de las células de Langerhans, facilitando su acción como presentadoras de antígenos. Especialmente la acción de estimulación de las células hematopoyéticas, supone la base de algunas de sus posibles aplicaciones terapéuticas. Su uso durante la quimioterapia, reduce los períodos de fiebre o inflamación, se ha utilizado en el tratamiento del melanoma maligno, asociándolo a anticuerpos monoclonales, con buenos resultados. En el tratamiento de pacientes con anomalías leucocitarias infectados con el virus del VIH, se ha utilizado para aumentar los neutrófilos y eosinófilos, mejorando así la función de los primeros (Bezares Gómez P, 1993).*

En pacientes con SIDA, toanto el G-CSF como el GM-CSF han resultado eficaces para elevar los nivleles de neutrófilos y eosinófilos y para revertir la

mielotoxicidad asociada al tratamiento antiviral con azidotimidina (González Castro U, 1991). Estos agentes pueden contrarrestar las complicaciones de la quimioterapia, sobre todo la depresión de la médula ósea, e incrementar la tolerancia con dosis elevadas y frecuentes de fármacos citostáticos. Además, los CSF mejoran la eficacia antitumoral de neutrófilos y monocitos.

INTERFERONES (IFN)

Los interferones se identificaron inicialmente como moléculas inductoras de resistencia celular frente a infecciones virales, pero en la actualidad lo que suscita mayor interés, es su acción moduladora en la respuesta del huésped frente a la neoplasia y su capacidad para inhibir el crecimiento tumoral. Su empleo en procesos tumorales, virales y proliferativos.

Los tres tipos de IFN poseen propiedades farmacocinéticas semejantes. Hoy día son probablemente las citocinas de más amplio uso terapéutico, por lo cual también se conocen mejor sus efectos benéficos y negativos. Con el IFN que mayor experiencia se ha tenido es el IFN- α , aunque se ha empezado a emplear el IFN- γ , sobre el que existen expectativas muy alentadoras.

Su actividad antiviral explica que sean eficaces en el tratamiento de procesos como el herpes simple labial o genital, herpes zoster, condilomas acuminados o verruga vulgar. Aunque en ninguno de estos casos constituyen la terapia de elección inicial puede ser una alternativa a otros tratamientos (Bezares Gómez P, 1993). Además, existen resultados alentadores en tratameitnos combinados de IFN

y fotoféresis en pacientes afectados con el síndrome de Sezary. Por sus efectos antitumorales, los IFNs se han ensayado en el tratamiento de linfomas de células T cutáneos, melanomas, sarcoma de Kaposi, epitelomas vasocelulares y queratomas actínicos.

Ya que los interferones son citocinas con actividad citostática o citolítica sobre diversas líneas celulares, y por su acción antitumoral, se sitúan en un lugar preferente en la terapia del cáncer en general. También se ha observado una potencia del efecto citotóxico del TNF cuando se combina con IFN- γ , IL-2 y algunos agentes quimioterapéuticos, pero todos estos datos están pendientes de comprobación clínica, a menudo difícil de llevar a cabo por la limitación que supone serios problemas de toxicidad sistémica.

Se ha empleado IFN- γ por vía subcutánea en el tratamiento de la dermatitis atópica, consiguiéndose una reducción en los niveles de IgE. Su efecto se basa en el hecho que en esta patología existe un aumento de los niveles de IL-4, lo que supone un estímulo de secreción de IgE y una reducción de los niveles de IFN- γ . En la psoriasis artropática también se han obtenido buenos resultados, mientras que se ha demostrado que el IFN- α es poco efectivo en la psoriasis (Estrach Panella MT, 1994).

Los efectos secundarios de los IFN son dependientes de la dosis de ADN (Glick AB, 1994), los GF se han relacionado con diversas enfermedades dermatológicas, como son los procesos hiperproliferativos (queratosis seborreicas, acrocordones, ictiosis, psoriasis, etc.), en el desarrollo del cáncer cutáneo y enfermedades de tipo

fibrótico. Entre sus aplicaciones terapéuticas podríamos destacar su efecto benéfico en la curación de úlceras y heridas, ya que intervienen en los mecanismos de la epitelización de heridas y quemaduras. Se han utilizado en tratamiento tópicos EGF, TGF, FGF, y PDGF, aunque falta por establecer la forma óptima de utilización, ya que por su parte, los factores de crecimiento suelen ser bien tolerados, respecto a otras citocinas, sin embargo pueden provocar un síndrome febril, malestar, cefalea, náuseas, mialgias, dolor óseo, tromboflebitis e hipertensión (Estrach Panella MT, 1994).

De todo lo hasta aquí expuesto, se deduce la importancia de la familia de las citocinas, en el campo de la terapéutica dermatológica. Asimismo, existen trabajos que señalan los efectos benéficos de IL-1, EGF, TGF, FGF o PDGF aplicados tópicamente para el tratamiento de úlceras de decúbito. Donde la relación de las citocinas en procesos inmunes dermatológicos viene reflejada por el hecho que uno de los elementos celulares básicos de la piel, como es el queratinocito, es capaz por sí solo de sintetizar, inducir, inhibir, etc., diversas citocinas; IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF, IFN- α , IFN- γ , TNF- α , TGF- α y TGF- β .

En resumen, las citocinas son importantes medidores de los mecanismos de inmunidad, inflamación y desarrollo de tumores. Es bien conocida la importancia de los fenómenos de desregulación en el inicio de muchos procesos patológicos donde la aplicación de citocinas individuales o combinadas pueden ser en un futuro la base del tratamiento de procesos tanto inflamatorios como neoplásicos (Bezares Gómez P, 1993).

CITOCINAS UTILIZADAS EN COSMÉTICOS

La industria de los cosméticos ha evolucionado en forma espectacular en los últimos años, ya que los químicos cosmetólogos se han preocupado cada vez más por conocer mejor la estructura del tejido cutáneo y la función de sus principales componentes; de esta forma se han incorporado algunos de estos elementos como principios activos en algunos cosméticos surgiendo así los cosméticos de tratamiento o cosmeceúticos para lograr el cuidado de la piel en forma más específica y eficaz que los cosméticos tradicionales (Krötzsch-Gómez F.E, 1997).

De esta forma ha surgido el interés de los cosmetólogos por utilizar citocinas como principios activos. Por esto, como hemos visto a lo largo de este trabajo, los queratinocitos son las unidades fundamentales de la capa epidérmica y pueden secretar e inducir diversas citocinas como las ILs 1, 3, 6 y 8; GM-CSF, G-CSF, IFN- α e IFN- γ , TNF- α , TGF- α y TGF- β , entre otros (Estrach Panella MT, 1994), estas moléculas además de otras funciones pueden participar en procesos inmunes en general, reacciones inflamatorias, así como fenómenos de crecimiento tumoral y diferenciación celular, convirtiéndolas en moléculas de gran interés dermatológico (Glick Adam B, 1994), y de estas las que mayor interés han despertado a nivel cosmetológico han sido los factores de crecimiento, ya que tienen gran influencia en la proliferación, diferenciación, renovación y migración de los queratinocitos de la capa basal a la capa superficial (Estrach Panella MT, 1994), por lo cual se desea aprovechar dichas cualidades como agentes cosméticos; como por

ejemplo el EGF con el que se pretende incrementar la velocidad de proliferación celular y así lograr una epidermis más gruesa que genere mayor protección, ya que estas moléculas promueven la proliferación, diferenciación, migración y secreción de proteínas epidérmicas, lo que les permite tener influencia en la apariencia, textura y resistencia de la piel (Gil S, 1997).

Así, la empresa Bays-Brown Dermatologics, Inc. ha desarrollado un producto que está destinado a utilizarse en piel senil y lograr incrementar la actividad de la división celular epidérmica junto con un aumento significativo en el grosor de esta capa (Charles F, 1995), proporcionando una mejor apariencia y mayor vitalidad. La formulación de este producto esta conformada por una mezcla de EGF, TGF- α y FGF y otra mezcla de TGF y FGF, que es aplicado mediante un acarreador cosmético adecuado [Bay-Brown Derm. Inc. (patente)].

Otra área que desarrolla cosméticos es la cosmiatría, donde la Dra. Bertha Echaniz, después de realizar una investigación dermatológica, farmacéutica y cosmética ha conformado una técnica llamada dermogénesis, mediante la cual promueve un recambio celular o "regeneración natural de la piel", utilizando un conjunto de técnicas cosmédicas y productos dermacéuticos (formulaciones con propiedades farmacéuticas y cosméticas). Entre éstos únicamente el Epiderma-plus y el Dermaceutic-pell contienen factores de crecimiento en su formulación. A continuación mencionaremos algunas características de estos productos:

-"Epiderma-plus" es un producto elaborado con alfa-hidroxiácidos y factores de crecimiento, el cual tiene una presentación en un envase con aplicador-pincel,

dicho producto solo se utiliza en áreas pequeñas bien definidas como son líneas de expresión y manchas rebeldes a otros tratamientos.

-“Dermaceutic-peel” es un producto que contiene EGF, también se encuentra en combinación con alfa-hidroxiácidos, la finalidad de este producto es el provocar un “peeling”, es decir, una exfoliación notoria o una pelada visible en el rostro, manos, espalda o escote. Su acción es sobre las primeras capas epidérmicas, provocando la renovación celular e induce la formación de una nueva piel compacta y resistente, de textura fina y suave. Aunque solo puede ser aplicado por profesionales en cosmética, algunos de sus beneficios es el corregir el fotoenvejecimiento, las líneas de expresión, cicatrices de acné, hiperpigmentación y otros. Según el grado de daño tisular que se quiera corregir así como del tipo de piel, es decir, si es grasa, seca, mixta, etc. será la frecuencia de su aplicación y el tiempo del tratamiento.

De acuerdo al número de aplicaciones del preparado será el grado de exfoliación. De tal manera que la aplicación de un día por semana durante un mes provocará una exfoliación ligera. Si se desea una exfoliación media es necesaria la aplicación de éste varias veces en un día durante un mes; en tanto que para lograr una exfoliación profunda se debe aplicar varias veces al día durante tres o cinco días seguidos (Echaniz B, 1997).

Los productos cosméticos que incluyen citocinas en su formulación son pocos, por esta razón la literatura sobre estos productos no es muy amplia actualmente, sin embargo en este trabajo se ha expuesto la mayor información posible al respecto.

CONCLUSIONES

Como hemos visto a lo largo de este trabajo las citocinas son moléculas multifuncionales, de tal forma que el efecto que pueden inducir depende en gran medida de las células sobre las que actúan, por lo tanto si se desea obtener un beneficio específico mediante su uso, se requiere que actúen sobre sus células blanco, de no ser así, pueden ocasionar efectos indeseables en el metabolismo de la piel, y tal vez en todo el organismo, aunque la posibilidad de llegar a vías sistémicas mediante la aplicación tópica sea realmente difícil.

De este grupo de moléculas se han elegido a los factores de crecimiento como las primeras citocinas para elaborar formulaciones cosméticas (cosmecéuticos), tal vez por su participación en la estimulación, proliferación y diferenciación de diversas células epiteliales (entre otras funciones), y así incrementar la velocidad de duplicación celular en los casos en que ésta se encuentra disminuida como es el de la piel senil. Sin embargo, el utilizar cosméticos que contengan algunos GFs como principios activos, requiere de ciertas consideraciones, como el caso de los productos de la Dra. Echaniz en los que mediante la acción exfoliativa de los alfa-hidroxiácidos tal vez pretende eliminar la capa córnea y así puedan penetrar los GFs con mayor facilidad, sin embargo el cambio del pH provocado por los alfa-hidroxiácidos, puede desnaturalizar dichos factores ya que las citocinas en general son muy lábiles, de tal forma que en el mejor de los casos estos factores

no tendrían ningún efecto, no obstante podría existir la posibilidad que algunas de estas moléculas penetraran presentando alteraciones en su estructura, con el peligro de despertar una hipersensibilidad a dichos factores o incluso desencadenar un problema inflamatorio, propiciando diversas alteraciones en el metabolismo de la piel. En el supuesto que logran penetrar sin ninguna alteración y en concentraciones considerables también constituirían un riesgo, si tenemos en cuenta que las concentraciones en las que se encuentran las citocinas en el organismo es realmente ínfima, ya que van desde mil millonésimas a una billonésima de gramo, por lo que podrían superar dicha concentración y la consecuencia sería el desequilibrio en el metabolismo de la piel provocando problemas dérmicos como una hiperqueratinización o enfermedades cutáneas del tipo de la psoriasis, que consiste en un engrosamiento de la epidermis, así como otros problemas mayores.

Por otra parte, es probable que los beneficios obtenidos mediante estos tratamientos se han logrado exclusivamente por la acción exfoliativa de los alfa-hidroxi-ácidos, ya que dicho efecto pudiera incrementar la actividad de las células de la capa basal, para regenerar la capa o capas afectadas, por lo tanto el efectuar diversas exfoliaciones con un mínimo de intervalos sin permitir la regeneración total, puede provocar también defectos en la reepitelización.

Pienso que el uso de acarreadores cosméticos como liposomas pudieran ser una buena opción para reducir este riesgo al lograr una mayor especificidad en su acción sobre las células blanco, pues como se hace mención en un trabajo con liposomas se logró acarrear IFN- γ hasta macrófagos, logrando la aparición de receptores Fc y la producción de óxido nítrico, y reduciendo en un 90% la dosis

de la citocina que se requería para dicha estimulación, para lo cual necesitaron controlar el gradiente polar de la membrana del liposoma para atacar la célula blanco (Villa M.1997).

Los laboratorios Brown no indican en qué acarreador cosmético introducen su producto, pero creo que mediante el uso de algún vehículo adecuado realmente pueden obtenerse resultados buenos con estos factores reduciendo los riesgos por su uso.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Amado Saul. Lecciones de dermatología. Fco. Méndez Cervantes editor, 10ª ed. México, DF; 1985.
- 2.- Bays-Brown Dermatologics, Inc. Method of decreasing cutaneous senescence. Patent Number 5618544, issue date 1997-04-08, code 729271, State/ Country KY, USApat Volume ID US-97-14B.
- 3.- Benacerraf B; Unanue RE. Inmunología. Editorial Panamericana, 2ª ed. Buenos Aires Argentina, 1986.
- 4.- Bezares Gómez P, Vázquez Doval J. Terapéutica dermatológica con citocinas, presente y futuro. Piel vol. 8, (7), Ago-Sep 1993 : 313-315
- 5.- Cártter BJ; Halper J. Transformig growth factor type e is an novel mediator of wound repair. Wound Repair and Regeneration. (4), 1996 : 259-268.
- 6.- Echaniz T B. Dermogénesis. Propaganda comercial.
- 7.- Eckort R, The structure and function of the skin. Pharmacology of cytokines in the skin. En Pharmacology of the skin. Mukhtar H, editor. Florida CRC Press, inc, 1992.
- 8.- Estrach Panella M.T. Aplicación terapéutica de las citocinas en dermatología. Piel vol. 6 (8) Oct 1991: 396-400.
- 9.- Fox C. Skin care and treatment. (growth factor). Cosmetics & Toiletries. Vol. 110, May 1995 : 63-93.

- 10.- Gil S, Furuzawa J, Martínez de Leal N, Krötzsch Gómez FE. La cosmeceútica los nuevos activos, vehículos, acarreadores y disparadores. Symposium Aspid, México DF; 1997, 3-6.
- 11.- Glick AB, Dlugosz A, Yuspa S.H. Regulation normal skin function by polypeptide growth factors. *Cosmetics & Toiletries*. Vol 109, Jul 1994 : 55-60.
- 12.- González Castro U, Castells Rodellas A. Citocinas e inmunorregulación cutánea. *Piel* Vol 6 (8) Oct 1991: 396-400.
- 13.- Krötzsch Gómez FE. La piel; desde el desarrollo embrionario hasta el envejecimiento. Symposium Aspid, México D,F; 1997 , 1-2.
- 14.- Latarjet A. Compendio de anatomía descriptiva. Ciencia y cultura latinoamericana, Barcelona España, 1983.
- 15.- Marieb Elaine N. Human anatomy and physiology. 2ª ed. The Benjamin & Cummings publishing company, California EUA, 1992 pp. 138-149.
- 16.- Peña Penabad C, Pérez Arellano J L, Unamuno P. Proteínas estructurales de la capa córnea. *Piel* Vol 12 (2), Feb 1997 : 65-75.
- 17.- Quiroga Marcial, Guillot FC. Cosmética dermatológica práctica. El ateneo, 5ª ed. 1987.
- 18.- Reitamo Z; Remit ZA; Tamaiky U. Interleukin -10 modulated type I collagen and matrix metalloproteases gene expression in cultured human skin fibroblast. *Journal of Clinical Investigation*. (4) 1994 : 2489 -2492.
- 19.- Roitt I. Inmunología fundamentos. Editorial Panamericana, 7ª ed. Buenos Aires Argentina, 1994.
- 20.- Schwars T, Luger AT. Pharmacology of cytokines in the skin. En *Pharmacology*

of the Skin. Mukhtar H, editor. Florida CRC Press, inc, 1992 pp. 283-313

21.- Torras H, Mascaró JM, López X. Evolución de la dermocosmética en los últimos 20 años. Piel Vol 10 (3), Mar 1995 : 113-114.

22.- Torres Peris V, Medina AA. Fibras elásticas. Piel vol. 5 (2) Feb 1990 : 36-45.

23.- Villa M, Mendoza JF, Weiss B, Corona T. Utilización de liposomas como acarreadores de citocinas para la activación de macrófagos. Congreso de inmunología, 1997 : 58.

24.- Weir DM, Stewart J. Inmunología. Editorial El Manual Moderno, 2ª ed. Bogotá Colombia, 1995 : 220-230.

25.- Zambrano Villa S. Inmunología. Editorial Interamericana Mc Graw.Hill, 1ª ed. México DF; 1994 : 107-119, 121-140.