

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

CADENAS DE CITOQUINAS: BIOLOGÍA
BÁSICA Y PERSPECTIVAS CLÍNICAS

Dr. Julio C. Klínger. MD. MSc. *
Jhann Andrés Arturo **
Dra. María Lilia Díaz Betancourt ***

RESUMEN

Las citoquinas son proteínas de bajo peso molecular esenciales para comunicación inter-celular, son producidas por casi todos los tipos celulares, principalmente por las células del sistema inmune. Ellas controlan y regulan funciones fisiológicas críticas. Esta revisión ha tomado los datos más relevantes de la literatura mundial (artículos obtenidos especialmente por Current Contents -ISI en los últimos 5 años) sobre inmunobiología de citoquinas y desea describir la fisiología básica de las citoquinas y su papel central en la regulación de la respuesta inmune en la salud y la enfermedad. Las citoquinas, actuando en cadenas finamente reguladas, modulan el sistema inmune y son importantes determinantes de la resolución o progresión de infecciones, alergias, cáncer y enfermedades autoinmunes. El conocimiento de las citoquinas nos puede permitir dilucidar los procesos fisiopatológicos y brindar futuras aproximaciones terapéuticas en enfermedades aún poco conocidas que constituyen un reto para el médico de hoy.

Palabras claves: citoquinas, biología, inmunidad, inflamación.

INTRODUCCIÓN

Las citoquinas o interleuquinas son proteínas de bajo peso molecular, esenciales para la comunicación inter-celular y son producidas por varios tipos celulares, principalmente por el sistema inmune (SI)^{1,2}. Estos mediadores solubles controlan muchas funciones fisiológicas críticas tales como la diferenciación y maduración celular, inflamación y respuesta inmune local y sistémica, reparación tisular, hematopoiesis, apoptosis y muchos otros procesos biológicos^{1,3,4}. Esta revisión describe la biología básica de las citoquinas y su papel central en la regulación de la respuesta inmune en salud y enfermedad.

BIOLOGÍA DE LAS CITOQUINAS

Más de 100 péptidos genética y estructuralmente diferentes son reconocidos como citoquinas^{3,4}. Son muy potentes y actúan uniéndose a receptores específicos sobre la superficie celular. Ellas son producidas por diferentes tejidos y tipos celulares; las citoquinas secretadas por linfocitos

* Médico Internista, MSc. Inmunología y Microbiología-Especialista en Citometría de Flujo. Profesor del Departamento de Medicina Interna Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas e Infecciosas Universidad del Cauca.

** Estudiante de Internado Especial en Inmunología Facultad Ciencias de la Salud-Universidad del Cauca.

*** Médico Internista, Especialista en Enfermedades Infecciosas, Profesora del Departamento de Medicina Interna Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas e Infecciosas, Universidad del Cauca

se llaman linfoquinas y aquellas producidas por macrófagos (Mφ) son monoquinas. Las citoquinas tienen vida corta y actúan a nivel local en forma autocrina y paracrina, sólo algunas citoquinas están normalmente presentes en la sangre y son capaces de actuar a distancia como la eritropoietina (EPO), Transforming Growth Factor o Factor de crecimiento transformador beta (TGFβ), Stem Cell Factor o factor de células totipotenciales (SCF) y Monocyte Colony Stimulant Factor o factor estimulante de las colonias de monocitos (MSCF).^{2,3,4}

Cada citoquina es producida por una sub-población celular en respuesta a diferentes estímulos, induciendo una constelación característica de efectos en cascada agonista, sinérgica o antagónica alterando funcionalmente la célula blanco. Sus actividades son redundantes o sobrepuestas, es decir varias citoquinas diferentes comparten o inducen los mismos cambios o acciones biológicas.^{2,3,4}

PRINCIPALES CITOQUINAS, NOMENCLATURA Y FUNCIÓN BIOLÓGICA

Clasificar las citoquinas es difícil, pero se pueden agrupar en 4 grupos funcionales de acuerdo al sitio o fase específica de

la respuesta inmune en la que actúan³, así: 1. Citoquinas pro-inflamatorias, actúan en la respuesta inmune innata, inespecífica o inflamación. 2. Citoquinas que favorecen el desarrollo de inmunidad celular y/o citotóxica. 3. Citoquinas de inmunidad humoral que favorecen la producción de las diversas clases de inmunoglobulinas y 4. Citoquinas con funciones extra-inmunológicas y/o homeostáticas.

1. CITOQUINAS PRO-INFLAMATORIAS

1-Las principales citoquinas que actúan en la respuesta inespecífica o inflamación son: Interleuquina 1 (IL-1)⁵, Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNFα)⁶, Interleuquina 6 (IL-6)⁷, Interleuquina 8 (IL-8 y quemoquinas)⁸, Interleuquina 12 (IL-12)⁹ Interleuquina 16 (IL-16)³ e Interferones^{10,11,12} todas ellas son pro-inflamatorias. IL-6 e IL-12, además, actúan en la inmunidad específica, IL-6 es un factor autocrino de linfocitos B⁷ mientras que IL-12 estimula la inmunidad celular citotóxica⁸.

2-CITOQUINAS QUE FAVORECEN EL DESARROLLO DE INMUNIDAD CELULAR

Durante la inflamación los macrófagos y otras células presentan los antígenos a los linfocitos T ayudadores (Th 0

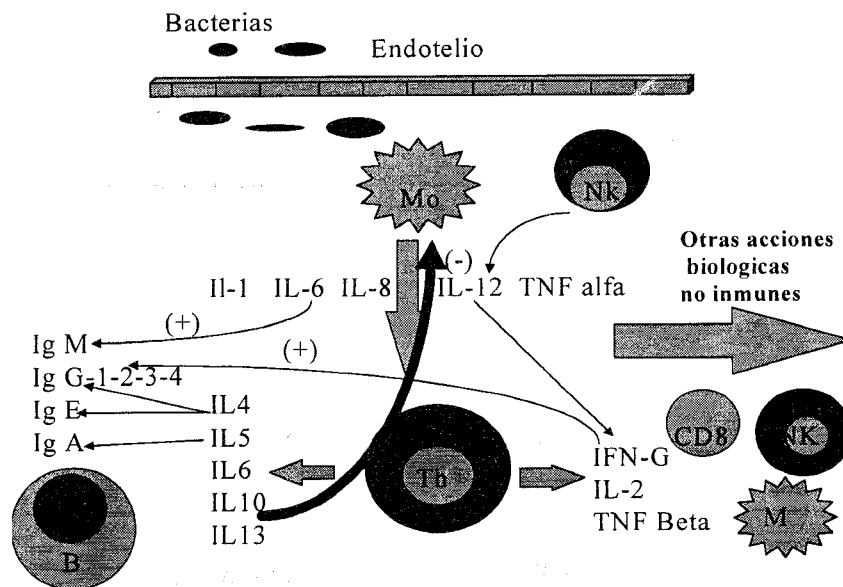


Figura 1. Células inmunológicas, citoquinas y función. Las células Th CD4 reciben la presentación de antígenos del macrófago o APC y se activa secretando linfocinas. Si produce citoquinas Th1 (IFN-Gamma, IL-2, TNF Beta) induce activación de células CD8 (Tsc), NK y macrófagos formando granulomas y la inmunidad celular. Si produce citoquinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-1, IL-13) favorece la síntesis de la diferentes clases de inmunoglobulinas generando la inmunidad humoral. Nótese las citoquinas pro-inflamatorias o inespecíficas secretadas por los Mφ, y el efecto inhibitorio sobre ellas ejercido por las citoquinas antiinflamatorias, en su mayoría las Th2. Nótese la contribución de IFN-γ en la inmunidad humoral.

CD4+),^{2,3,4} los cuales son muy importantes, sino los principales moduladores intrínsecos del sistema inmune regulando las dos vías principales de defensa específica: celular vs. humoral, a través de la secreción de citoquinas.^{2,3,4} En este instante es relevante mencionar que el perfil o "set" de citoquinas secretadas por los linfocitos Th polariza la respuesta inmune hacia una predominantemente citotóxica o celular o hacia el otro extremo, predominantemente humoral^{13,14,15}. Esas respuestas son antagónicas o excluyentes entre sí, creando una especie de regulación cruzada muy articulada,^{16,17} porque las citoquinas que favorecen la inmunidad humoral inhiben las acciones de las citoquinas que ayudan a la inmunidad celular y viceversa. Los linfocitos Th que inducen respuesta inmune celular se denominan Th1 mientras que aquellos que favorecen las respuestas humorales son Th2.^{16,17,18}

Dos son las principales citoquinas de inmunidad celular o Th1: Interferón gamma (IFN γ) o tipo 2, llamado también interferón inmune porque sólo es producido por células inmunológicas activadas;^{1,4,11,12,14,17} la otra citoquina es la Interleuquina 2 o Factor de Crecimiento de Células T (IL-2 o TCGF).^{19,20} IFN γ es el principal activador de macrófagos y células citotóxicas T y NK. Interesantemente IFN γ tiene acción en la inmunidad humoral, induciendo la producción de IgG₂^{11,12}. La IL-2, descubierta en 1977 por Robert Gallo (codescubridor del VIH), es el factor autocrino de crecimiento de las células T, esencial para mantener viables los cultivos de linfocitos T; también genera células citotóxicas especialmente NK y macrófagos (antitumorales).

3- CITOQUINAS DE INMUNIDAD HUMORAL

La inmunidad humoral se caracteriza por la secreción de anticuerpos por los linfocitos B o células plasmáticas,^{1,2,3,4} las cuales son moduladas por las siguientes citoquinas: Interleuquina 4 o factor estimulante de células B (IL-4 o BCSF),^{21,23} Interleuquina 5 (IL-5),²³ Interleuquina 6 (IL-6),⁷ Interleuquina 10 (IL-10)^{22,23} e interleuquina 13 (IL-13).²⁴ Estas linfocinas son secretadas por linfocitos del tipo Th2, linfocitos B, mastocitos, eosinófilos y algunas por macrófagos (IL-6, IL-13).^{21,25}

IL-4 es la citoquina mejor caracterizada en la regulación de la respuesta inmune humoral; en pocas cantidades induce secreción de las subclases de Inmunoglobulina G: IgG₁, IgG₃ e IgG₄; mientras que en excesiva cantidad induce la producción de IgE. Esta citoquina antagoniza las acciones biológicas de IFN- γ , tales como la activación de M ϕ y el desarrollo de células citotóxicas,^{21,25} así, inhibe las células Th1.

IL-5 es la citoquina con rango de acción más reducido al inducir la generación de Inmunoglobulina A (IgA) y eosinófilos.^{26,27} IL-6 es la mejor estudiada de una familia de citoquinas hematopoiéticas. Los otros miembros son de muy reciente descubrimiento: Interleuquina 11,²⁸ Factor inhibitorio de leucemias (LIF),²⁹ Oncostatin M (OSM),³⁰ Factor neurotrófico ciliar (CNTF)³¹ y cardiotrofina. IL-6 es una citoquina con múltiples acciones biológicas en inflamación, es la más potente inductora de la síntesis de reactantes de fase aguda por los hepatocitos, potencia los efectos de IL-1 y TNF aunque no posee la toxicidad de éstas; en la inmunidad humoral tiene efectos similares a IL-11 promoviendo la diferenciación, proliferación de linfocitos B y la síntesis de inmunoglobulinas,^{4,32,33} Adicionalmente, IL-6 es el factor autocrino de crecimiento de células tumorales B malignas y benignas (mieloma múltiple, mixoma cardíaco, linfomas de células B en pacientes con SIDA)³², también esta elevada en lupus eritematoso sistémico.^{64,65}

4- CITOQUINAS CON ACCIONES EXTRA-INMUNOLÓGICAS Y HOMEÓSTATICAS

Las citoquinas actúan en grupos formando cascadas o cadenas interactivas en procesos tisulares no inmunológicos como hemopoiesis,^{34,35,36} remodelación ósea y en diversas acciones biológicas, como las que ocurren durante el desarrollo embrionario fetal.³⁷ Las células progenitoras hematológicas dependen esencialmente del micro-ambiente de la médula ósea (finamente regulado por citoquinas secretadas principalmente por células estromales) para controlar su diferenciación y proliferación hacia células sanguíneas maduras. Aunque es difícil clasificar este grupo de citoquinas por su sobreposición funcional, se distinguen tres categorías: A- Aquellas que actúan en las células primordiales o totipotenciales (citoquinas multilíneas como Interleuquina 3 (IL-3) y el factor estimulante de monocitos y granulocitos (GM-CSF). B- Las que actúan en líneas celulares ya definidas o comprometidas hacia diferenciación, restringidas o específicas de líneas definidas como la Eritropoyetina (EPO) que produce eritrocitos, Trombopoyetina o TPO (megacariocitos), el factor estimulante de colonias de granulocitos o G-CSF, el factor estimulante de las colonias de monocitos o M-CSF, el factor de crecimiento de linfocitos T o IL-2 (genera linfocitos T) y la IL-5 (origina eosinófilos).³⁵ C- Las que tienen poco efecto por sí solas pero que inhiben o hacen sinergia funcional con otras citoquinas como el "stem cell factor" (SCF), IL-6 e IL-1.

INMUNO-REGULACIÓN POR CITOQUINAS

INFLAMACIÓN

En inflamación los macrófagos son estimulados para producir múltiples moléculas tales como óxido nítrico (NO), quemoquinas, leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas, complemento y especialmente las monoquinas, arriba mencionadas³⁸. Todas esas moléculas forman la respuesta inflamatoria, caracterizada por permeabilidad vascular aumentada y reclutamiento de células inflamatorias. Fuera de efectos locales, las monoquinas tienen efectos sistémicos (metabólicos-endocrinos-inmunes) que contribuyen a las defensas del huésped tales como la inducción de fiebre y proteínas de respuesta inflamatoria aguda (proteína C reactiva).

La respuesta inflamatoria es beneficiosa cuando las monoquinas se producen en cantidad adecuada pero deletérea y hasta fatal si se producen en exceso. Las citoquinas más tóxicas son IL-1 y TNF, las cuales son las mediadoras principales de la respuesta inflamatoria aguda generalizada característica del choque séptico y la falla multisistémica orgánica.^{38,39,40}

Estas moléculas inflamatorias son finamente reguladas por múltiples inhibidores y antagonistas.^{39,43,44,45} Sobre estos, rápidamente esta emergiendo evidencia indicando sus propiedades anti-inflamatorias; las mejor caracterizadas son: IL-10^{22,41,42} IL-13²⁴ e IL-4^{21,44,45} producidas por linfocitos Th2. Específicamente, IL-10 es una proteína de 35-Kd producida por células B, T y M ϕ activados, cuyas principales actividades *in vitro* incluyen supresión de la activación de macrófagos y de la producción de TNF α , IL-1, IL-6 e IL-8. Es de especial interés conocer que IL-10 también inhibe la producción de IFN- γ por las células Th1 y NK. Estos datos se complementan con experimentos en modelos murinos donde la neutralización o bloqueo de IL-10 induce niveles elevados de TNF e IL-6 y al suministrar IL-10 exógenamente mejora la sobrevida al reducir estas citoquinas inflamatorias⁴¹. Es de resaltar que existe otra citoquina poderosamente antiinflamatoria e inmunosupresora que actúa sobre muchas células blanco, el Factor de Crecimiento Transformador β (TGF- β).^{45,46,47} Esta interleuquina es muy importante en inmuno-regulación, anérgia y tolerancia, y su actividad excesiva induce consecuencias indeseables de la respuesta inmune tales como fibrosis, angio-génesis e inmunosupresión en cáncer e infecciones crónicas^{45,78,79}.

INMUNOREGULACIÓN POR CITOQUINAS EN INMUNIDAD ESPECÍFICA

En 1986 Tim Mossman y Robert F. Coffman encontraron en ratones la polarización de las células T en Th1/Th2^{13,14,16,17,18,23,49,52} determinando el tipo de citoquinas que cada población celular produce. Las células que producen ambos tipos de citoquinas al mismo tiempo las denominaron Th0. Posteriormente se comprobó la regulación cruzada que ejercen esas citoquinas al aumentar el desarrollo de su propio tipo celular mientras inhiben el desarrollo y la producción de citoquinas del otro tipo celular,^{16,18} por ejemplo, IL-4 inhibe el desarrollo y la producción de células Th1 mientras IFN- γ inhibe la producción de IL-4 y células Th2.

Muy pronto las capacidades immunoregulatorias de las células Th1 y Th2 se ligaron a múltiples observaciones hechas 30 años antes y magistralmente registradas por Fundenberg en 1967⁴⁸ y Parish en 1972,⁴⁹ que evidenciaban la existencia de una relación inversa entre la inmunidad celular y la humoral, indicando que cuando predomina la inmunidad celular (Th1), la humoral (Th2) esta deprimida y al contrario, si predomina la humoral, la celular es inhibida.

Hallar células Th1/Th2 en humanos fue infructuoso hasta 1992 cuando Romagnani encontró esta polarización inmunológica en personas con enfermedades crónicas.^{50,51,52} Hoy día es plenamente aceptada la polarización inmunológica Th1/Th2 y su influencia en diversas situaciones clínicas tales como infecciones crónicas, especialmente las virales tipo grupo herpes, VIH^{53,54,55} y granulomasosas como leishmaniasis, tuberculosis, lepra, helmintos, etc^{10,11,52,57,58,59}. Específicamente, en tuberculosis avanzada se ha observado tendencia Th2/Th3 por aumento de IL-10 y TGF- β mientras hay reducción de la proliferación de células T y de IFN- γ e IL-12 que mejoran después del tratamiento antituberculoso.^{60,61,62}

CADENAS DE CITOQUINAS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Las enfermedades infecciosas crónicas son los principales ejemplos de la polarización Th1/Th2 influenciando el desarrollo y presentación clínica de las enfermedades. La lepra lepromatosa y la leishmaniasis diseminada muestran respuesta Th2 mientras que la lepra tuberculoides o localizada y la leishmaniasis localizada son Th1.^{10,11,52,56,57,58} En infecciones por VIH se conoce que las personas que tienen car-

ga viral persistentemente baja (progresores lentos) se defienden mejor contra el virus con una fuerte respuesta TH1, mientras que los progresores rápidos son TH2. Además, el desequilibrio en las citoquinas esta asociado a muchos fenómenos clínicos presentados por los pacientes VIH positivos tales como tumores, hipersensibilidad, alergia, caquexia, etc.^{32,54,63,64,65,66,67}

Igualmente, en forma paulatina, están emergiendo evidencias claras acerca de desordenes en las cadenas de citoquinas en autoinmunidad,^{48,68,69} alergias^{61,70,71} y en la evolución de los tumores malignos.^{72,73,74,75}

CONCLUSIÓN

Son muchas las entidades clínicas donde las citoquinas y sus cadenas están comprometidas ofreciendo la posibilidad de entender mejor los procesos fisiopatológicos oscuros y ofrecer alternativas terapéuticas racionales y efectivas.^{76,77,78} La aplicabilidad experimental y clínica de las citoquinas es estimulada por los grandes avances tecnológicos como la citometría de flujo^{79,80} y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{81,82} que nos permiten detectar las citoquinas intracelulares.

Existen muchos aspectos relacionados con la biología y clínica de las citoquinas. Este artículo pretende ser la base para estimular la construcción del conocimiento del rápidamente creciente campo de las citoquinas. A este seguirán otros artículos tratando de contestar preguntas que surgen después de leer el presente escrito, tales como ¿por qué y cómo las células se convierten en Th1/Th2?, ¿existen influencias ambientales, clínicas y biológicas en las cadenas de citoquinas?, ¿cuales son las consecuencias clínicas de la disregulación de citoquinas?, ¿es posible la terapia con citoquinas y anticitoquinas?, ¿existen más perfiles secretorios de citoquinas, específicamente Th3?^{59,83}

BIBLIOGRAFÍA

1. **Arai K, Lee F, Miyajima A, Miyatake S, Arai N, and Yokota T.** Cytokines Co-ordinators of immune and inflammatory responses. *Annu Rev Biochem.* 1990. 59:783-789
2. **Allison JP, Davis M, Gilis S, Goldstein P, Gordon S, Paul WE, Paulnock D, and Sher A, Springer T.** T cell mediated immunity. In *Inmunobiology.* Janeway Ch & Travers P. (Editors) Second edition. 1996. 7:25-40 Churchill Livingstone.
3. **Regueiro JR, and López Larrea C.** Las citocinas y sus receptores. In *Inmunología: Biología y patología de sistema inmune.* Regueiro JR & López Larrea (Editors) Second Edition. 1997. 14:97. Editorial Panamericana.
4. **Openheim J J, and Ruscetti FW.** Cytokines. In *Medical Immunology.* Stites D. P, Abba YT, Parslow TG. (Editors). Ninth Edition. 1997. 10:146. Appleton & Lange Publishing, Stamford, Conn.
5. **Dinarello CA.** IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood* 1991. 77:1627-41
6. **Neta R, Sayers TJ, and Oppenheim JJ.** Relationship of TNF to interleukins. In *Aggarwal BB, Vilcek J (Editors).* Tumor necrosis factors: structure, function, and mechanism of action. New York: Marcel Dekker Inc, 1992:499-566.
7. **Akira S, and Kisimoto T.** IL-& and NF-IL-6 in acute phase response and viral infection. *Immunol Rev.* 1992. 127:25-50
8. **Baggiolini M, Dewald B, and Moser B.** Human chemoquines an update. *Annu Rev Immunol.* 1997. 15:675-705
9. **Gately MK, and Mulqueen and MJ.** Interleukin 12: Potential clinical applications in the treatment and prevention of infectious diseases. *Drugs.* 1996. Suppl 2:18-26
10. **Belardelli F.** Role of Interferons and other cytokines in the regulation of the immune response. *APMIS* 1995. 103:161-179.
11. **Gallin JY, Farber JM, Holland S, and Nutman TB.** Interferon g in the management of infectious diseases. *Ann of Intern Med.* 1995. 123:216-224
12. **Kopp WC, and Holmlund TJ.** Cytokines and immunological monitoring. *Cancer Chemotherap Biol Res Mod Ann.* 1996. 16:189-238.
13. **Mossmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, and Coffman RL.** Two types of murine helper T cell clone: 1. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986. 136:2348
14. **Romagnani S.** Induction of TH1 and TH2 responses: a key role for the "natural" immune response. *Immunol Today.* 1992. 13:379-381
15. **Paul WE, and Seder RA.** Lymphocytes responses and cytokines. *Cell.* 1994. 76:241-251
16. **Fernández-Bostrán R, Sanders VM, Mossman TM, and Vitetta ES.** Lymphokine mediated regulation of the proliferative response of clone of T helper 1 and T helper 2 cells. *J of Exp Med.* 1988. 168:543-558
17. **Daynes RA, and Araneo BA.** Programming of lymphocyte responses to activation: extrinsic factors,

- provided microenvironmentally, confer flexibility and compartmentalization of T cell function. In Regulation of functional significance of T cells subsets. Coffman RL (Editor). 1992. 54:1-17. Basel Karger.
18. **Mossman TM.** Cytokine secretion, phenotypes of Th cells: How many subsets, how much regulation? Res Immunol. 1991. 4:1-12
 19. **Smith A.** Interleukin 2. Ann Rev Immunol. 1984. 2:319-333
 20. **Minami Y, Kono T, Miyazaki T, and Taniguchi T.** The IL-2 receptor complex, its structure, function, and target genes. Ann Rev of Immunol. 1993. 11:245-267.
 21. **Paul WE.** Interleukin 4: a prototypic immunoregulatory lymphokine. Blood. 1991. 77:1859.
 22. **Moore KW., O'Garra A, Melefyf, R de W, Vieira P, Mossman TR.** Interleukin 10. Ann Rev Immunol. 1993. 11:165-190
 23. **Swain SL, Bradley M, Croft M, and Tonkongy S.** Helper T cell subsets: phenotype, function and the role of lymphokines in regulating their development. Immunol Rev. 1991. 123:115-144
 24. **de Vries JE.** Molecular and biological characteristics of interleukin-13. In Chem Immunol. Romagnani S. (Editor). 1996. 63:204-219. Editorial Karger
 25. **Ricci M, Matucci A, and Rossi O.** Source of IL-4 able to induce the development of Th2-like cells. Clin Exp Allerg. 1997. 27:488-500
 26. **Sanderson SJ.** Interleukin 5, eosinophils and disease. Blood. 1992. 79:3101
 27. **Tominaga A, Takaki S, and Koyama N.** Transgenic Mice expressing a B cell growth and differentiation factor gene interleukin 5, develop eosinophilia and autoantibody production. J Exp Med. 1991. 173:429-37
 28. **Paul SR, and Shendel P.** The cloning and biological characterization of recombinant human Interleukin 11. Int J Cell Clon. 1992. 10:135-42
 29. **Metcalfe D.** Leukemia Inhibitory factor-A puzzling polifunctional regulator. Growth Factors. 1992;7:169-1121
 30. **Wallace P.** In vivo properties of Oncostatin M. Ann New York Acad Sci. 1995. 762:42-9
 31. **Baumann H, and Gaudie J.** The acute phase response. Immunology Today. 1994. 15:74-80
 32. **Emilie D, Fior R, Llorente L, et al.** Cytokines from lymphoid organs of HIV-infected patients: production and role in the immune disequilibrium of the disease and in the development of B lymphomas. Immunol Rev. 1994. 140:5-39
 33. **Taga T, and Kishimoto T.** Cytokine receptors and signal transduction. FASEB Journal. 1992. 6:3387
 34. **Lowell Clifford.** Fundamentals of Blood Cell Biology. In Medical Immunology. Daniel P. Stites, Abba Y Terr, Tristram G. Parslow (Editors). Appleton & Lange Publishing. 1997. 1:9-24
 35. **Mertelsmann R.** In Hematopoietic Stem cells: biology and therapeutic applications. R. Mertelsman (Editor) 1995. 34-37. Marcel Decker
 36. **Ogawa M.** Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells. Blood. 1993. 81:2844
 37. **Vogel G.** Fly developmental genes lead to immune find. Science. 1998. 281:1940-1945
 38. **Langermans JA M, Hazenboss WLW, and van Furth R.** Antimicrobial functions of mononuclear phagocytes. J Immunol Methods. 1994. 174:185-194
 39. **Volk HD, Reinke P, and Kraush D.** Monocyte deactivation-rationale for a new therapeutic strategy in sepsis. Intensive Care Med. 1996;22:474-481
 40. **Debets JMH.** Plasma tumor necrosis and mortality in critically ill septic patients. Crit Care Med. 1989. 17:489-494
 41. **Howard M., Muchamuel T, Andrade S, and Menon S.** Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. J Exp Med. 1993. 1205-1208.
 42. **de Waal Malefyf R, Haanen JBA, and Spitz H.** Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via down regulation of class II major histocompatibility complex expression. J Exp Med. 1991. 144:915-924
 43. **Muller-Quernheim J.** Imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines in pulmonary sarcoidosis. Mediators of Inflammation. 1996. 5:241-256
 44. **Lauener R, Goyert S, Geha R, and Vercelli D.** Interleukin 4 down regulates the expression of CD4 in normal human monocytes. Euro J Immunol. 1990. 20:2375-2381
 45. **Zissel C, Schlaak M, and Muller-Quernheim J.** Regulation of cytokine release of alveolar macrophages by interleukin 4, interleukin 10, and transforming growth factor b. Euro Cytokine Net. 1996. 7:59-66
 46. **Waal SM.** Transforming growth factor b: the good, the bad and the ugly. J Exp Med. 1994. 180:1587-1590
 47. **Tsunawaki S, Sporn M, Ding A, and Nathan C.** Deactivation of macrophages by transforming growth factor-b. Nature. 1988. 334(21):260-262
 48. **Fudenberg H.** Are autoimmune diseases immunodeficiency states? Hospital Practice. January 1968. 43-53
 49. **Parish C. R.** The relationship between humoral immunity and cell mediated immunity. Transplantation Review. 1999. 13:35-66
 50. **Romagnani S.** Human Th1 and Th2: doubt not more. Immunology Today. 1991. 12:256

51. **Romagnani S.** Induction of Th1 and Th2 response: a key role for the "natural" immune response. *Immunol Today*. 1992. 13:379
52. **Salgame P, Abrams JS, Clayberg C, Goldstein H, Convitt J, Modlin RL, and Bloom BR.** Different lymphokine profiles and functional subsets of human CD4+ and CD8+ T cell clones. *Science*. 1991. 254:279
53. **Spruance SL, Evans TG, Mckeough MB, Thai L, Araneo B, Daynes RA, Minskin EM, and Abramovitz AS.** Th1/Th2 like immunity and resistance to herpes simplex labialis. *Antiviral Res*. 1995. 28:39-55
54. **Shearer MG, and Clerici M.** Protection against HIV: Has done nature the experiment for us? *Immunol Today*. 1996. 17:21-24
55. **Ramshaw I A, Ramsay AJ, Karupiah G, Rolph MS, Malhingam S, and Ruby JC.** Cytokines and immunity to viral infections. *Immunol Rev*. 1997. 159:119-35
56. **Imanmi N, Antonopoulos CH, Hardy GAD, Gazzard B, and Gotch FM.** Assessment of Type 1 and Type 2 cytokines in HIV type 1-infected individuals: impact of highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retrovir*. 1999. 15;7:1499-1508
57. **Bogdan C, Gessner A, Solbach W, and Röllinghoff A.** Invasion, control and persistence of leishmania parasites. *Curr Opin Immunol*. 1996. 8:517-525.
58. **Ritter, U, Moll H, Laskay T, Bröcker E-B, Velazco O, Becker I, and Gillitzer R.** Differential expression chemokines in skin lesions of patients with localized and diffuse american cutaneous leishmaniasis. *J Infec Dis*. 1996. 173:699-709
59. **Doetze A, Satoquina J, Burchard G. et al.** Antigen-specific cellular hyporesponsiveness in a chronic human helminth infection is mediated by T_H3/T_H1-type cytokines IL-10 and transforming growth factor- β but not a Th1 to Th2 shift. *Int Immunol*. 2000. 623-630
60. **Kaplan G. and Freedman VH.** The role of cytokine in the immune response to tuberculosis. In *Immunity to Intracellular Bacteria*. 67th forum in Immunology. 1997.565-572.
61. **Hirsch C, Toossi Z, Othieno C. et al.** Depressed T-cell interferon- γ responses in pulmonary tuberculosis: analysis of underlying mechanisms and modulation with therapy. *J Infec Dis*. 1999. 18:20-69
62. **Hirsch, CS, Hussain, R, Toosi Z, Dawood G, Shahid F, and Ellner JJ.** Cross-modulation by transforming growth factor β in human tuberculosis: suppression of antigen-driven blastogenesis and interferon- γ production. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. 93:3193-3198
63. **Faucy AS.** New concepts in the pathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Immunol*. 1995. 13:487-509
64. **Romagnani, S.** Role of Th1/Th2 cytokines in HIV infection. *Immunol Rev*. 1994. 140:73-91.
65. **Paganelli RE, Scala IJ, Ansotegui, et al.** CD8+ lymphocytes Hyper IgE syndrome induced by HIV infection. *Immunodeficiency*. 1993. 4:149
66. **Empson M, Nightingale B, and García R.** Atopy, anergic status, and cytokine expression in HIV infected subjects. *J. Clin. Allerg. Immunol*. 1999. 103:833-42.
67. **Clerici M, Stocks NI, Zajac RA, et al.** Detection of three distinct patterns of T helper cell dysfunction in asymptomatic, human immunodeficiency virus seropositive patients. Independence of CD4+ cell numbers and clinical staging. *J. Clin Invest*. 1989. 84:1892-9
68. **Mason D.** Genetic variation in the stress response: Susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and implications for human inflammatory disease. *Immunol today*. 1991. 12: 57-6
69. **Charlton B, Lafferty KJ.** The Th1/TH2 balance in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 1995. 7:793-798
70. **Magnan G, Verloet D.** Allergies: determinants de la response Th2 et mechanisms of desensibilisation. *Rev. Mal. Respir*. 1997. 14:173-181
71. **Magnan A, Mély L, Prato S, Verloet D, et al.** Relationship between natural T cells, atopy, IgE levels, and IL-4 production. *Allergy*. 2000. 55:286-290
72. **Goto, S. et al.** Analysis of Th1 and Th2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells as a parameter of immunological dysfunction in advanced cancer patients. *Canc Immunol Immunother*. 1999. 48;8:43
73. **Weller M, Fontana A.** The failure of current immunotherapy for malignant glioma. Tumor derived TGF- β , T-cell apoptosis, and the immune privilege of the brain. *Brain Res Rev*. 21:128-151.
74. **Sica, A., Saccani, B. Botazzi, et al.** Autocrine production of IL-10 mediates defective IL-12 production and NF- κ B activation in tumor-associated macrophages. *J Immunol*. 2000. 164:762-767
75. **Chouiab S, Asselin-Paturel C, Mami-Chouib F, Caignard A, and Blay J. Y.** The host-tumor immune conflict: from immunosuppression to resistance and destruction. *Immunology Today*. 1997. 18:493
76. **Standiford Theodore.** Antiinflammatory cytokines and cytokine antagonists. *Current pharmaceutical Res*. 2000. 6:633-641
77. **Alkharfy K, Kellum JA, Matzke GR, et al.** Unintended immunomodulation: part II: Pharmacological agents in cytokine activity. *Shock*. 2000. 13;5:346-361
78. **Xing Z, and Wang J.** Considerations of cytokines as therapeutic agents or targets. *Curr Pharm Design*. 2000. 6:599-611

79. **Prussinj C.** Cytokine flow cytometry: understanding cytokine biology at the single cell level. *J Clin Immunol.* 1997. 17;3:195-204
80. **Elson LH, Nutman TB, Metcalf DD, Prussinj C.** Flow cytometric analysis for cytokine production identifies T helper 1, T helper 2, and T helper 0 within the human CD4+CD27- lymphocyte subpopulation. *J Immunol.* 1995. 154(9):4294-4301
81. **Härtel C, Bein G, Kirchner H, and Klüter H.** A human whole-blood assay for analysis of T-cell function by quantitation of cytoine mRNA. *Scand J Immunol.* 1999. 49:649-654
82. **Becker-Andre M, and Hahlbrock K.** Absolute mRNA quantitation using the polymerase chain reaction. A novel approach by the PCR aided transcript titration assay (PATTY). *Nucleic Acid Res.* 1989. 17:9437-46
83. **Röcken M, Shevach EM.** Immune deviation the third dimension of non deleccional T cell tolerance. *Immunol Rev.* 1996. 149:175-80

Correspondencia:
Julio Cesar Klinger, MD
Laboratorio de Investigaciones
Inmunológicas e Infecciosas
Cra 6 No. 14 N-02 Tel. 0928-234118 Fax 0928-234118
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad del Cauca
e-mail: immunocauca@yahoo.com