

Las quimoquinas: una nueva familia de citoquinas reguladoras del proceso inflamatorio

Leonardo Vargas, Andrés Jaramillo

La respuesta inmune e inflamatoria es regulada positiva y negativamente por medio de la secreción de mediadores solubles denominados citoquinas. Una nueva familia de citoquinas denominadas quimoquinas se compone por lo menos de 18 proteínas. Estas citoquinas presentan 20-45% de homología entre su secuencia de aminoácidos y poseen cuatro cisternas conservadas que forman enlaces disulfuro en el extremo NH₂ de la proteína. Con base en la secuencia de las primeras dos cisternas, las quimoquinas se han dividido en dos subfamilias; las α -quimoquinas en las cuales las primeras dos cisternas se encuentran separadas por un residuo no conservado (C-X-C) y las β -quimoquinas en las cuales estas dos cisternas se encuentran adyacentes (C-C). Dentro de las actividades biológicas que comparten las

y las β -quimoquinas se encuentran el incremento pasajero de calcio intracelular, cambios de la forma celular al interactuar con proteínas de la matriz celular, inducción de degranulación, incremento en la expresión de moléculas de adhesión celular (α , integrinas), producción de prostaglandinas y leucotrienos e inducción de la explosión respiratoria en neutrófilos, basófilos, linfocitos y monocitos principalmente. De manera particular, las β -quimoquinas ejercen una modulación de la respuesta inmunológica a través de varias actividades pleiotrópicas, las cuales incluyen el reclutamiento de células y macrófagos en sitios de inflamación por medio de la regulación de su activación y proliferación. Se ha demostrado recientemente que estas funciones pleiotrópicas de las quimoquinas juegan un papel importante en la regulación del proceso inflamatorio asociado al desarrollo de la patología de procesos autoinmunes y alérgicos.

Introducción

El desarrollo de la inflamación involucra una serie de eventos celulares controlados por una variedad de mediadores solubles. Una vez los diferentes tipos de leucocitos son activados en la circulación sanguínea se adhieren a la pared interna de los vasos capilares y migran al foco de la inflamación; este proceso es regulado por medio de una cascada de señales específicas inducidas a través de una serie de citoquinas denominadas quimoquinas (1). Hasta el momento han sido identificados 18 de estos mediadores inflamatorios, los cuales se caracterizan por presentar un peso molecular relativamente bajo (8 a 10 kDa) y por poseer cuatro cisteínas conservadas que forman enlaces disulfuro en el extremo NH₂ de la molécula. Con base en la ubicación de las dos primeras cisteínas, esta familia de citoquinas se encuentra dividida en dos subfamilias: las α -quimoquinas en las cuales este par de cisteínas (C) se encuen-

Sr. Leonardo Vargas Vallejo: Biólogo, Estudiante. Postgrado en Ciencias Básicas Biomédicas. Laboratorio de Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Apartado Aéreo 1226, Medellín. Dr. Andrés Jaramillo Ramírez: Bacteriólogo, Ph.D. Profesor, Laboratorio de Virología. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Apartado A. 1226, Medellín.

Quimioquinas e inflamación

	α -Quimioquinas	β -Quimioquinas
Cromosoma	4(q12-21)	17(q11-32)
Estructura	C-X-C	C-C
Proteínas	IL-8 GRO-(1, 2, 3)/MGSA PF-4 β -TG IP-10 ENA-78 GCP-2	MCAF/MCP-(1, 2, 3) MIP-1 α MIP-1 β RANTES I-309 HC-14

Tabla 1. Familia de quimioquinas humanas.

Quimioquina	Monocitos Macrófagos	Linfo- citos T	Linfo- citos B	Fibro- blastos	Células endote- liales	Otros
IL-8	*	*		*	*	Neu- trófilo
GRO/MGSA	*			*	*	Céls sinovi- viales
PF-4	*					
PBP/ β -TG/ CTAP-3/ NAP-II	*					
IP-10	*			*	*	
MIP-2	*					
MCAF	*			*	*	Múscu- los liso
MIP-1 α		*	*			
MIP-1 β		*	*			
RANTES		*				
I-309		*				

Tabla 2. Fuentes celulares de las quimioquinas en humanos.

α -Quimo- quinas	Agente	β -Quimo- quinas	Agente
IL-8	PHA ConA Sílica IL-1S, β TNF- α IL-3 IFN- γ Virus Microor- ganismos	MCAF	IL-1 TNF PDGF PHA LPS Hidroxiurea Sílica Virus
GRO/MGSA	IL-1 TNF- α	MIP-1 α , β	Endotoxina (LPS) ConA - TNF
PF-4	Act. pla- quetas	RANTES	PHA Anti-CD3
PBP/CTAP/ β -TG	Act. pla- quetas		
IP-10	INF- γ	JE	PDGF
MIP-2	Endoto- xina (LPS)		LPS EGF IL-1 IFN- γ
		TCA-3	ConA

Tabla 3. Inductores de quimioquinas

tran separadas por un residuo no conservado (C-X-C) y las β -quimioquinas en las cuales las cisternas se encuentran adyacentes (C-C); estas cisternas son de gran importancia para la estructura terciaria proteica, la cual está involucrada en el reconocimiento de sus receptores (2, 3). Los genes que codifican las β -quimioquinas están ubicados en el cromosoma 17 humano; entre sus principales miembros se encuentran: la proteína activadora de neutrófilos-2 (NAP-2), los factores de crecimiento de melanoma-1, -2, y -3 (GRO-1, -2 y -3), la proteína activadora de neutrófilos derivada de células epiteliales-78 (ENA-78), la proteína quimiotáctica de granulocitos-2 (GCP-2), el factor plaquetario-4 (PF-4), la β -tromboglobulina (β -TG), la proteína inducible por interferón (IFN) γ (IP-10) y la interleukina 8 (IL-8) (Tabla 1). Las α -quimioquinas están conformadas por la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) también llamada factor activador y quimiotáctico de monocitos (MCAF), la RANTES (Proteína reducida en activación, expresada y secretada normalmente por linfocitos T), la I-309, la HC14 y las proteínas inflamatorias de macrófagos-1 y -2 (MIP-1 α , MIP-1 β); estos genes se encuentran ubicados en el cromosoma 4 humano (Tabla 1). El alto nivel de homología observado entre los miembros de las dos subfamilias indica que estas citoquinas provienen de un gen ancestral común (3-6). Dentro de las actividades biológicas que comparten las α - y β -quimioquinas se encuentran el incremento pasajero de calcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$), cambios de la forma celular al interactuar

con proteínas de la matriz celular, inducción de degranulación, incremento de la expresión de moléculas de adhesión (2 integrinas), inducción de producción de prostaglandinas y leucotrienos, e inducción de la explosión respiratoria (producción de radicales libres y metabolitos intermediarios del oxígeno) en neutrófilos, basófilos, linfocitos y monocitos principalmente (2, 3, 7-15).

Los diferentes miembros que componen las dos subfamilias de quimioquinas son producidos por una amplia variedad de células (Tabla 2). En el caso de la IL-8, la IP-10, los GRO, el MCAF, tanto células leucocitarias como células de diferente origen (3) expresan los genes que codifican estas citoquinas como respuesta a una amplia variedad de estímulos endógenos y exógenos (Tabla 3). Estas proteínas son productos de la red de citoquinas, lo cual está ilustrado por diferentes informes que demuestran cómo varias citoquinas inflamatorias entre ellas la IL-1, el IFN- γ , el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , el factor de crecimiento de células endoteliales (ECGF) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) son potentes inductores de la producción tanto de α - como de β -quimioquinas (3, 9). De otro lado, agentes supresores como los glucocorticoides, el factor transformador de crecimiento- β (TGF- β) y la ciclosporina A, no sólo regulan negativamente la producción de IFN- γ , IL-2, IL-1 y TNF- α , sino que también inhiben la producción de IL-8, MIP-1 α y IP-10 (3,9). Lo anterior sugiere que la regulación de la expresión génica de las quimioquinas es semejante a la regulación de genes de otras citoquinas.

Aunque ambos grupos de quimocinas comparten ciertas propiedades funcionales y células blanco (leucocitos), las -quimocinas producen una modulación funcional selectiva sobre neutrófilos mientras que las -quimocinas tienen un rango de células blanco más amplio, que incluye células de las líneas mieloide (granulocitos, macrófagos y monocitos) y linfoide (linfocitos y B) (Tabla 4) (3, 9).

Actividades biológicas de las principales -quimocinas.

Entre las -quimocinas más estudiadas se encuentra la MIP-1, la cual ejerce un efecto negativo sobre la proliferación de linfocitos murinos estimulados por medio del receptor antigénico de linfocitos (TCR) (16). Este efecto inhibitorio está mediado por la reducción de la producción de IL-2 y de la fosforilación de las quinasas p42^{mapk} y p56^{lck}. Sin embargo, la MIP-1 no inhibe la proliferación inducida a través de la proteína quinasa C (PKC). Lo anterior sugiere que esta citoquina ejerce un tipo de control negativo sobre alguno de los pasos de señalización intracelular que se encuentran entre el TCR y la PKC.

De otro lado, se ha demostrado recientemente que las MIP-1 (- y -) pueden estimular la secreción de TNF-, y de IL-1 e IL-6 de macrófagos murinos (13). Por el contrario, las MIP-1 (- y -) no activan la explosión respiratoria ni la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad sobre la superficie de los macrófagos murinos (13). Estos resultados indican que la MIP-1 y la -1 actúan como reguladores

autocrinos negativos y positivos sobre linfocitos y los macrófagos respectivamente.

Otro miembro de la familia de las -quimocinas es el MCAF, el cual tiene la capacidad de activar funciones celulares tales como la actividad citostática contra células tumorales por medio de un incremento de la producción de superóxido y de la liberación de enzimas lisosomales. Evidencias experimentales demuestran que la interacción del MCAF con su receptor en la membrana celular se encuentra asociada con un incremento de $[Ca^{2+}]_i$ y con la fosforilación de una proteína quinasa, posiblemente la PKC. Se ha observado que tanto la quimiotaxis como el incremento de $[Ca^{2+}]_i$ son inhibidos por la toxina *pertussis*, lo cual sugiere que el receptor para MCAF se encuentra acoplado a una proteína G (8).

Otro hallazgo interesante con respecto a la función del MCAF, fue informado por Jiang y cols (10), quienes encontraron que esta proteína induce la expresión de moléculas de adhesión en monocitos, principalmente CD11b/CD18 y CD11c/CD18, miembros de la familia de las -integrinas, proteínas que participan en el reclutamiento de estas células en la inflamación aguda.

Es importante destacar el papel del MCAF en la fase aguda de la inflamación y en la activación de linfocitos (17) a través de la inducción de la producción de IL-1 y de IL-6 por los macrófagos. Además, se ha sugerido que esta quimocina podría jugar un papel importante en el daño tisular agudo como mediador proinflamatorio por medio de las quimocinas anteriormente citadas.

Quimocina	Efectos
IL-8	Inducción de infiltración de neutrófilos Inducción de infiltración de linfocitos Aumenta permeabilidad vascular Neutrofilia Destrucción de membrana sinovial
PF-4	Inmunoestimulante Inducción de fibrosis Inducción de infiltración de neutrófilos Inducción de infiltración de células mononucleares
MIP-2	Infiltración de neutrófilos
MCAF	Infiltración de macrófagos
MIP-1 α , β	Infiltración de monocitos Infiltración de neutrófilos Inducción de fiebre

Tabla 4. Efectos In vivo de algunas quimocinas

Actividades biológicas de las principales -quimoquinas.

La molécula más estudiada dentro de esta familia de citoquinas es la IL-8, la cual fue inicialmente detectada por su capacidad *in Vitro* de atraer selectivamente neutrófilos pero no monocitos (18-20). Posteriormente se demostró que la IL-8 podía ejercer otras funciones sobre los neutrófilos como son la inducción de la liberación de enzimas lisosomales y el incremento de la adherencia sobre células endoteliales, fibrinógeno y proteínas de la matriz celular. Este último efecto está mediado por la inducción de la expresión de moléculas de adhesión leucocitarias, principalmente las 2-integrinas. También puede potenciar la expresión del receptor de complemento tipo 1 (CR1) e incrementar la producción y liberación de leucotrieno B₄ (LTB₄) y de ácido 5-hidroxiicosatetraenoico (5-HETE) (21, 22). Lo anterior sugiere que la IL-8 endógena regula el tráfico transvascular durante la respuesta inflamatoria aguda (15). Diversos estudios han confirmado la presencia de IL-8 en el fluido sinovial de pacientes con artritis reumatoide activa y en el lavado broncoalveolar de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Adicionalmente, la administración por vía intravenosa de IL-8 induce infiltración de neutrófilos y extravasación de plasma en tejidos pulmonares (23).

Un segundo miembro de la familia de las -quimoquinas, cuya funcionalidad puede estar estrechamente relacionada con la IL-8 son los GRO, también llamados proteína con actividad esti-

muladora de crecimiento de melanoma (MGSA), la cual es capaz de estimular el crecimiento de fibroblastos e inducir la degranulación en neutrófilos. Se ha determinado que los GRO pueden competir por el receptor de la IL-8 (IL-8R) en neutrófilos, lo cual sugiere que la IL-8 y los GRO/MGSA pueden presentar actividades biológicas similares (3).

Otra citoquina inflamatoria que pertenece a esta familia es la proteína básica de plaquetas (PBP). Esta molécula es biológicamente inactiva, sin embargo, la remoción proteolítica de los primeros nueve aminoácidos produce la proteína activadora de tejido conectivo-III (CTAP-III), la cual estimula la proliferación de células sinoviales. La pérdida de cuatro aminoácidos más de CTAP-III genera la -TG, la cual es un potente quimioatrayente de fibroblastos con un débil efecto sobre los neutrófilos. La pérdida proteolítica de otros once aminoácidos de la -TG produce el péptido atrayente de neutrófilos-II (NAP-II), el cual es 100 veces más potente que la IL-8 o el C5a en su función quimiotáctica para neutrófilos; también induce un incremento de la liberación de [Ca⁺⁺]_i, induce la degranulación y la explosión respiratoria en estas células (24-28).

Por último, otra a-quimoquina recientemente identificada es la IP-10, la cual se expresa sobre macrófagos, células endoteliales, queratinocitos y fibroblastos en respuesta específica al IFN- γ ; esta proteína participa en reacciones inflamatorias de hipersensibilidad retardada (29, 30) y en procesos inflamatorios autoinmunes.

Papel de las quimoquinas en procesos inflamatorios autoinmunes.

Debido a que los linfocitos γ y los macrófagos juegan un papel importante como mediadores y efectores celulares de procesos inflamatorios autoinmunes y son a su vez las principales fuentes de producción de quimoquinas, este tipo de citoquinas se constituyen en elementos importantes para la regulación de procesos autoinmunes *in situ*. Particularmente, las -quimoquinas como la proteína activadora de linfocitos T-3 (TCA-3), la MIP-1, la MIP-1 y la RANTES podrían ser mediadores claves de la autoinmunidad puesto que ejercen múltiples efectos sobre los linfocitos γ y los macrófagos, tales como quimiotaxis, inducción de la respuesta inflamatoria y regulación de la activación y la proliferación celulares (3). Las -quimoquinas se caracterizan porque la expresión de su ARN mensajero (ARNm) en linfocitos γ se detecta únicamente después de la activación y proliferación celulares; excepto para el ARNm de la RANTES el cual se reduce después de la activación de linfocitos T.

Durante el proceso autoinmune *in situ* que conduce a la diabetes mellitus tipo I en el ratón no obeso diabético (NOD), linfocitos CD4⁺ del tipo Th1 (productores de IL-2, IL-3, IFN- γ y TNF- α), linfocitos CD8⁺ y macrófagos infiltran los islotes de Langerhans en el páncreas (insulitis) para inducir en forma directa y específica la destrucción de las células productoras de insulina (31-34). Este proceso puede ser colectivamente regulado por la TCA-3, la RANTES, JE/MCP-1 y las proteínas

MIP-1: estas -quimioquinas son quimiotácticas para macrófagos y linfocitos T. De esta forma, posiblemente estarían controlando el inicio y desarrollo de la infiltración celular que conlleva al proceso de insulinitis. De otro lado, como se mencionó anteriormente, la MIP-1 puede inducir la secreción de TNF- α , IL-1 e IL-6 (13), los cuales en presencia de IFN- γ pueden estimular la producción de óxido nítrico (NO) por los macrófagos y aun por las células del páncreas (35-38), que son altamente susceptibles a muy bajas concentraciones de NO (39, 40).

Como se discutió anteriormente, la MIP-1a inhibe la activación de los linfocitos por medio del TCR, sin inhibir la activación a través de la PKC. Este efecto inhibitorio está mediado por la reducción de la fosforilación de p42^{mapk} (16). Esto podría estar correlacionado con un defecto de la respuesta proliferativa (anergia) de linfocitos en ratones NOD ante la estimulación a través del TCR (41), la cual también está mediada por una reducción de fosforilación de la p42^{mapk} (42). Es interesante observar que la respuesta proliferativa y la fosforilación de la p42^{mapk} de los linfocitos de ratones NOD es también normal después de la activación a través de la PKC (41, 42).

De otro lado, un estudio reciente ha demostrado que la IL-4 exógena inhibe la producción de MIP-1 α por macrófagos humanos (43). Es importante destacar que la IL-4 exógena corrige completamente la anergia de linfocitos de ratones NOD *in vitro* y protege contra el desarrollo de la diabetes *in vivo* (44). Estos datos sugieren que la MIP-1

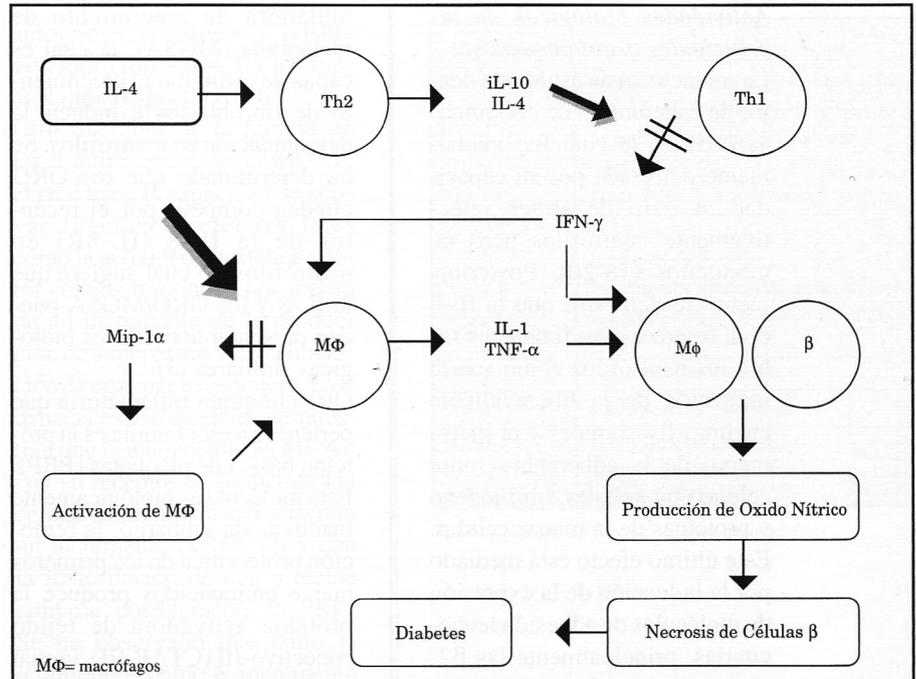


Figura 1. Regulación de la insulinitis diabetogénica por medio de linfocitos Th2 activados.

podría estar jugando un papel importante en la inducción de anergia de células en el ratón NOD y en el proceso diabetogénico *in situ* que conlleva a la destrucción de células del páncreas (Figura 1).

Mediante el uso de marcadores genéticos que se encuentran en las proximidades y entre el locus que contiene los genes de la familia de las -quimioquinas en el cromosoma 11 del ratón, se han logrado obtener resultados preliminares de ligamiento genético que implican uno o más genes de este locus que controla la proliferación de linfocitos murinos (45). Así, la población NOD-homocigótica en las -quimioquinas segrega con una proliferación defectuosa (anergia) de linfocitos T, mientras que la población C57BL/6-homocigótica (cepa no autoinmune) en las -quimioquinas, segrega con una proliferación normal de linfocitos (45).

La encefalomiелitis autoinmune experimental (EEA) es el modelo animal para la esclerosis múltiple humana. Durante el proceso autoinmune de esta enfermedad existe una correlación entre la infiltración de células mononucleares en tejidos del sistema nervioso central (SNC) con la acumulación de JE/MCP-1 y de IP-10 *in situ*. De las principales citoquinas inflamatorias, el IFN- γ y el TNF- α pueden individualmente inducir la acumulación de JE/MCP-1 e IP-10 *in vivo*. Adicionalmente, se ha informado que altas concentraciones de IFN- γ están presentes en el SNC durante el proceso autoinmune de la EEA (46). Igualmente, aunque no se han demostrado propiedades quimotácticas para el IFN- γ , se ha informado que una sola dosis de IFN- γ en el SNC de diferentes animales de laboratorio puede producir una infiltración mononuclear inflamatoria similar a la EEA (46). Es-

tos resultados sugieren que las quimoquinas inducidas por el IFN- γ (JE/ MCP-1 e IP-10) son los factores directamente responsables de la infiltración mononuclear inflamatoria en el modelo de EEA.

Como se mencionó anteriormente, la insulinitis que se observa en ratones NOD durante el desarrollo de la diabetes está también caracterizada por un alto porcentaje de células tipo Th1 productoras de IFN- γ (47). Aun más, el tratamiento *in vivo* con un anticuerpo monoclonal contra el IFN- γ inhibe el desarrollo de la diabetes en ratones NOD (48). Por lo tanto, altos niveles de IFN- γ durante el desarrollo de la insulinitis en el ratón NOD podría también estar induciendo un perfil único de producción de quimoquinas *in situ*, lo cual conduciría a una quimiotaxis selectiva y a la acumulación de células efectoras autoinmunes (linfocitos Th1 y macrófagos) en el páncreas. Todas estas evidencias experimentales indican que las quimoquinas, como muchas otras citoquinas, inducen la modulación de la respuesta inmune por medio de actividades pleiotrópicas, las cuales incluyen el reclutamiento de linfocitos y de macrófagos, la inducción y control de sus acciones proinflamatorias y la regulación de su activación y proliferación. Las funciones pleiotrópicas demostradas por las quimoquinas pueden regular fenómenos patogénicos asociados con inflamación que son observados en enfermedades autoinmunes. Durante el desarrollo de la diabetes, se podría fácilmente discernir un papel primario de las quimoquinas en el inicio y la progresión de procesos inflam-

torios que son la base de la insulinitis. Las quimoquinas pueden directa o indirectamente modular varios parámetros del proceso diabetogénico ocasionando el reclutamiento y la acumulación de linfocitos autoinmunes efectores tipo Th1 en el páncreas, induciendo anergia de linfocitos reguladores tipo Th2 y por último, activando respuestas celulares selectivas que promueven la citotoxicidad de células del páncreas.

En conclusión, las quimoquinas son producidas *in situ* por células residentes e inmigrantes. En un futuro, la habilidad de inhibir el tráfico de poblaciones de leucocitos específicos podría ser de gran beneficio clínico para muchos tipos de enfermedades inflamatorias que van desde enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, hasta enfermedades mediadas por neutrófilos (shock séptico). Es necesario investigar con mayor profundidad la biología de estos mediadores inflamatorios, debido a su complejidad en la interacción con sus receptores; estos estudios permitirán analizar las propiedades de unión y señalización de los tipos de receptores para quimoquinas, también contribuirán a la búsqueda de antagonistas de gran utilidad terapéutica.

Abstract

The immune and inflammatory response is positive and negatively regulated by the secretion of soluble mediators named cytokines. A new family of cytokines named chemokines is composed of at least 18 different proteins. These cytokines show a 20-45% homology in their aminoacid sequence. All these cytokines have four conserved

cysteines that form disulfide bonds at the NH₂ terminal of the protein. Based in the sequence of the first two cysteines, this family of cytokines has been divided into two subfamilies. The α -chemokines in which the first two cysteines are separated by a non-conserved aminoacid residue (C-X-C) and the β -chemokines in which these first two cysteines are adjacent (C-C).

Among the biological activities shared by the α - and the β -chemokines are the temporary increase of intracellular calcium, changes of the cellular form by interaction with proteins of the cellular matrix, degranulation of polymorphonuclear leukocytes, increase of the expression of adhesion molecules (α_2 integrins), production of prostaglandins and leukotrienes, and induction of the respiratory burst, in several cell types including mainly neutrophils, basophils, cells and monocytes.

Particularly, the β -chemokines exert a modulation of the immune response by means of several pleiotropic activities including recruitment of cells and macrophages to the site of inflammation by regulation of their activation and proliferation. These pleiotropic functions of the chemokines have been shown to play an important role in the regulation of the inflammatory process associated to the pathology of autoimmunity and allergy.

Agradecimientos

A los doctores Ana María Abreu V., Pablo Javier Patiño G. y María Teresa Rugeles L., de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, por sus útiles sugerencias en la preparación de este manuscrito.

A la Srta. Angela Yulema García A. por su colaboración en la preparación mecanográfica de este manuscrito.

Referencias

- Schroeder JM, Kameyoshi Y, Christophers E. RANTES, a novel eosinophil-chemotactic cytokine. *Ann Y Acad Sci* 1994; **725**: 91-103.
- Baggiolini M, Dahinden CA. Chemokines in allergic inflammation. *Immunol Today* 1994; **15**: 127-133.
- Oppenheim JJ, Zachariae CDC, Mukaida N, Matsushima K. Properties of the novel proinflammatory supergene "intercrine" cytokine family. *Ann Rev Immunol* 1991; **9**: 617-648.
- Lasky LA. Combinatorial mediators of inflammation? *Current Biology* 1993; **3**: 366-368.
- Wolpe SD, Cerami A. Macrophage inflammatory proteins 1 and 2: members of a novel superfamily of cytokines. *Faseb J* 1989; **3**: 2565.
- Schall TJ. Biology of the RANTES/SIS cytokine family. *Cytokine* 1991; **3**: 165.
- Rajarathnam K, Sykes BD, Kay CM, Dewald B, Geiser T, Baggiolini M, Clark-Lewis I. Neutrophil activation by monomeric IL-8. *Science* 1994; **264**: 90-92.
- Sozzani S, Luini W, Molino M, Jílek P, Bottazzi B, Cerletti CH, Matsushima K, et al. The signal transduction pathway involved in the migration induced by a monocyte chemotactic cytokine. *J Immunol* 1991; **147**: 2215-2221.
- Murphy PM. The molecular biology of leucocyte chemoattractant receptors. *Ann Rev Immunol* 1994; **12**: 593-633.
- Jiang Y, Beller DI, Frenzl G, Graves DT. Monocyte chemoattractant protein-1 regulates adhesion molecule expression and cytokine production in human monocytes. *J Immunol* 1992; **148**: 2423-2428.
- Wundermann CJ, Kowald E, Reinisch N, Kaehler CM, Luettichau I, Pattison JM, et al. Monocyte haptotaxis induced by the RANTES chemokine. *Current Biology* 1993; **3**: 735-739.
- McCull SR, Hachicha M, Lévassour S, Neote K, Shall TJ. Uncoupling of early signal transduction events from effector function in human peripheral blood neutrophils in response to recombinant macrophage inflammatory proteins-1b and 16. *J Immunol* 1993; **150**: 4550-4560.
- Fahey TJ, Tracey KJ, Tekamp-Olson P, Cousens LS, Jones WG, Shires GT. Macrophage inflammatory protein-1 modulates macrophage function. *J Immunol* 1992; **148**: 2764-2769.
- Bacon KB, Flores-Romo L, Aubry JP, Wells TNC, Power CA. IL-8 and RANTES induce the adhesion of the human basophilic cell line KU-812 to human endothelial cell monolayers. *Immunol* 1994; **82**: 473-481.
- Huber AR, Kunkel SL, Todd RF, Weiss SJ. Regulation of transendothelial neutrophil migration by endogenous IL-8. *Science* 1991; **254**: 99-102.
- Zhou Z, Kim YJ, Pollok K, Hurtado J, Lee JK, Broxmeyer HE, et al. Macrophage inflammatory protein-1b rapidly modulates its receptors and inhibits the anti-CD3 mAb mediated proliferation of lymphocytes. *J Immunol* 1993; **151**: 4333-4341.
- Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1). *Immunol Today* 1990; **11**: 97.
- Yoshimura TK, Matsushima K, Oppenheim JJ, Leonard EJ. Neutrophil chemotactic factor produced by lipopolysaccharide (LPS) stimulated human blood mononuclear leucocytes: Partial characterization and separation from IL-1. *J Immunol* 1987; **139**: 788-793.
- Yoshimura TK, Matsushima K, Tanaka S, Robinson EA, Appella E, Oppenheim JJ, et al. Purification of a human monocyte derived neutrophil chemotactic factor that shares sequence homology with other host defense cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 9233-9237.
- Schroeder JM, Christophers E. Identification of C5a and anionic neutrophil activating peptide (ANAP) in psoriatic scales. *J Invest Dermatol* 1986; **87**: 53-58.
- Detmers PA, Lo SK, Olsen E, Walz E, Baggiolini M, Cohn ZA. Neutrophil activating protein 1/IL-8 stimulates the finding activity of the leucocyte adhesion receptor CD11b/CD18 on human neutrophils. *J Exp Med* 1990; **171**: 1155-1162.
- Schroeder JM. The monocyte derived neutrophil activating peptide-1 (NAP-1/IL-8) stimulates human neutrophil arachidonate-5-lipoxygenase, but not the release of cellular arachidonate. *J Exp Med* 1989; **170**: 847-863.
- Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, et al. IL-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at risk patient groups. *Lancet* 1993; **341**: 643-647.
- Deuel TF, Senior RM, Chang D, Griffin GL, Heinrichson RL, Kaiser ET. Platelet factor 4 is chemotactic for neutrophils and monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; **78**: 4584-4587.
- Senior RM, Griffin GL, Huang JS, Walz DA, Deuel TF. Chemotactic activity of a platelet alpha granule protein for fibroblasts. *J Cell Biol* 1983; **96**: 382-385.
- Bebawy ST, Gorka J, Hyers TM, Webster RO. In vitro effects of platelet factor 4 on normal human neutrophil functions. *J Leuk Biol* 1986; **39**: 423-434.
- Walz A, Dewald B, Von Tscherner V, Baggiolini M. Effects of neutrophil activating peptide NAP-2 platelet basic protein, connective tissue activating peptide III, and platelet factor 4 on human neutrophils. *J Exp Med* 1989; **170**: 1745-1750.
- Castor CW, Miller JW, Walz DA. Structural and biological characteristics of connective tissue activating peptide (CTAP-3), a major human platelet derived growth factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; **80**: 765-769.
- Luster AS, Unkeless JC, Ravetch JV. Gamma-interferon transcriptionally regulates an early response gene containing homology to platelet proteins. *ature* 1985; **315**: 672-676.
- Kaplan G, Luster AD, Hancock G, Cohn ZA. The expression of a gamma interferon induced protein (IP-10) in delayed immune responses in human skin. *J Exp Med* 1987; **166**: 1098-1108.
- Wang Y, Pontesilli O, Gilí RG, La Rosa FG, Lafferty KJ. The role of CD4+ and CD8+ cells in the destruction of islet grafts by spontaneously diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; **88**: 527.
- Hutchings PR, Cooke A. The transfer of autoimmune diabetes in NOD mice can be inhibited or accelerated by distinct cell populations present in normal splenocytes taken from young mates. *J Autoimmun* 1990; **3**: 175-185.
- Hutchings PR, Rosen H, O'Reilly L, Simpson E, Gordon S, Cooke A. Transfer of diabetes in mice prevented by blockade of adhesion promoting receptor on macrophages. *Nature* 1990; **348**: 639.
- Ihm SH, Yoon JW. Studies on autoimmunity for initiation of beta-cell destruction. Macrophages are essential for development of beta cell specific cytotoxic effectors and insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 1990; **39**: 1273-1278.
- Sumoski W, Baquerizo H, Rabinovitch A. Oxygen free radical scavengers protect rat islet cells from damage by cytokines. *Diabetologia* 1989; **32**: 792-796.
- Corbett JA, Mikhael A, Shimizu J, Frederick K, Miako TP, McDaniel ML, et al. Nitric oxide production in islets from nonobese diabetic mice: aminoguanidine sensitive and resistant stages in the immunological diabetic process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; **90**: 8992-8995.
- Suárez-Pinzón WL, Strynadka K, Schulz R, Rabinovitch A. Mechanisms of cytokine induced destruction of rat insulinoma cells: the role of nitric oxide. *Endocrinology* 1994; **134**: 1006-1010.
- Rabinovitch A. Free radicals as mediators of pancreatic islet beta cell injury in autoimmune diabetes [editorial comment]. *J Lab Clin Med* 1992; **119**: 455-456.
- Rabinovitch A, Suárez WL, Thomas PD, Strynadka K, Simpson I. Cytotoxic effects of cytokines on rat islets: evidence for involvement of free radicals and lipid peroxidation. *Diabetologia* 1992; **35**: 409-413.
- Rabinovitch A, Sumoski W, Rajotte RV, Wamock GL. Cytotoxic effects of cytokine on human pancreatic islet cells in monolayer culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; **71**: 152-156.
- Zipris D, Lazarus AH, Crow AR, Hadzija M, Delovitch TL. Defective thymic cell activation by Con A and anti-CD3 in au-

Quimoquinas e inflamación

- toimmune NOD mice. Evidence for thymic cell anergy that correlates with the onset of insulinitis. *J Immunol* 1991; **146**: 3763.
42. **Rapoport MJ, Lazarus AH, Jaramillo A, Speck E, Delovitch TL.** Thymic cell anergy in autoimmune nonobese diabetic mice is mediated by deficient cell receptor regulation of the pathway of p21^{ras} activation. *J Exp Med* 1993; **177**: 1221.
43. **Standiford TJ, Kunkel SL, Liebler JM, Burdick MD, Gilbert AR, Strieter RM.** Gene expression of macrophage inflammatory protein-1b from human blood monocytes and alveolar macrophages is inhibited by IL-4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; **9**: 192.
44. **Jaramillo A, Rapoport MJ, Zipris D, Lazarus AH, Serreze DV, Leiter EH, Cyopick P, Danska JS, Delovitch TL.** IL-4 reverses cell proliferative unresponsiveness and prevents the onset of diabetes in nonobese mice. *J Exp Med* 1993; **178**: 87.
45. **Jaramillo A, Gilí BM, Ma L, Laupland KB, Delovitch TL.** Genetic linkage of thymic cell proliferation to the -chemokines locus in nonobese diabetic mice. *Diabetes* 1995; in press.
46. **Ransohoff RM, Hamilton TA, Tani M, Stoler MH, Shick HE, Major JA, et al.** Astrocyte expression of mRNA encoding cytokines IP-10 and JE/MCP-1 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *FASEB J* 1993; **7**: 592.
47. **Shehadeh NN, La Rosa FG, Lafferty KJ.** Altered cytokine activity in adjuvant inhibition of autoimmune diabetes. *J Autoimmun* 1993; **6**: 291-300.
48. **Debray-Sachs M, Carnaud C, Boitard C, Cohén H, Gresser I, Bedossa P, et al.** Prevention of diabetes in NOD mice treated with antibody to murine IFN- γ . *J Autoimmun* 1991; **4**: 237-248.