

*Rev Biomed 2001; 12:272-280.*

## ***Interleucinas e inmunidad innata.***

**Revisión**

Miguel A. Hernández-Urzúa, Anabell Alvarado-Navarro.

Centro de Investigación en Inmunología y Dermatología (CIINDE), Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

### **RESUMEN.**

La comunicación entre células inmunes e inflamatorias es mediada en gran parte por proteínas llamadas interleucinas, que promueven crecimiento, diferenciación y activación celular. Estas moléculas efectoras son producidas transitoriamente y controlan localmente la amplitud y duración de la respuesta. En ésta revisión son descritas tanto las interacciones entre citocinas y células, así como las principales características biológicas de las interleucinas involucradas en la respuesta inmune innata: IL-1, IL-6, quimiocinas, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- $\alpha$  e IFN- $\alpha$ , - $\beta$ . (*Rev Biomed 2001; 12:272-280*)

**Palabras clave:** Interleucinas, Citocinas, Inmunidad Innata, Infección.

### **SUMMARY.**

**Interleukins and innate immunity.**

The communication between immune and inflammatory cells is mediated in large part by proteins, termed interleukins, which are able to promote cell growth, differentiation, and functional activation. These effector molecules are produced transiently and control locally the amplitude and duration of the response. In this review, cytokine-cell interactions as major biological characteristics of interleukins involved in innate immune response IL-1, IL-6, chemokines, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- $\alpha$  and IFN- $\alpha$ , - $\beta$  are outlined. (*Rev Biomed 2001; 12:272-280*)

**Key words:** Interleukins, Cytokines, Innate immunity, Infection.

### **INTRODUCCIÓN.**

La principal función fisiológica del sistema inmune es proteger al hospedero contra microbios patógenos, tradicionalmente ha sido dividido en

*Solicitud de sobretiros: M. en C. Miguel A. Hernández-Urzúa. Centro de Investigación en Inmunología y Dermatología (CIINDE), Universidad de Guadalajara. Federalismo Norte 3102, Instituto Dermatológico, C.P. 44 220, Guadalajara, Jalisco. Teléfono y FAX: (3) 6 72 28 48*

*E-mail: angelhdez@terra.com.mx*

*Recibido el 13/Diciembre/1999. Aceptado para publicación 29/Junio/2001*

*Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/~biomedic/rb011248.pdf>*

**Vol. 12/No. 4/Octubre-Diciembre, 2001**

*MA Hernández-Urzúa, A Alvarado-Navarro.*

inmunidad innata e inmunidad adquirida (1). Las principales diferencias entre ambas respuestas son los mecanismos y los tipos de receptores usados para el reconocimiento antigénico. En la inmunidad específica, los receptores reconocen a los microorganismos infecciosos e identifican antígenos propios y del medio. Esto es dañino para el hospedero, ya que la activación del sistema inmune por tales antígenos puede conducir a enfermedades autoinmunes y alergias. En cambio, en la inmunidad natural, los receptores reconocen estructuras altamente conservadas presentes en un gran grupo de microorganismos (2). Estas estructuras son designadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y los receptores involucrados en identificarlas son llamados receptores para reconocimiento del patrón (3).

La delimitación entre inmunidad innata e inmunidad adquirida no es posible. Después de la identificación del microorganismo, las señales producidas por la inmunidad inespecífica, controlan aspectos de la inmunidad específica. Igualmente, la respuesta adaptativa puede dirigir a la respuesta innata contra agentes infecciosos, como en el caso de la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. Ambas respuestas inmunes son reguladas en gran parte por un grupo de proteínas llamadas interleucinas o citocinas (4). Nuestra discusión se enfocará en las citocinas que participan en la inmunidad innata.

### **LA MAQUINARIA.**

En la inmunidad innata intervienen las barreras físicas y químicas, tales como: el epitelio y las sustancias antimicrobianas producidas en las superficies epiteliales (criptidinas en el intestino delgado). Las proteínas plasmáticas, las cuales incluyen miembros del sistema de complemento, proteínas de fase aguda y otros mediadores de inflamación. Las células NK, linfocitos T $\alpha$ 1 y células B-1, neutrófilos, macrófagos y leucocitos granulares (5). Los fagocitos realizan una labor de gran importancia, ya que son los principales productores de las citocinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-

12 y TNF- $\alpha$  y además liberan otras moléculas como: la enzima activadora de plasminógeno y fosfolipasa, radicales de oxígeno, peróxido, factor activador de plaquetas, óxido nítrico y mediadores lipídicos de inflamación, tales como prostaglandinas y leucotrienos (6).

### **LAS INTERLEUCINAS.**

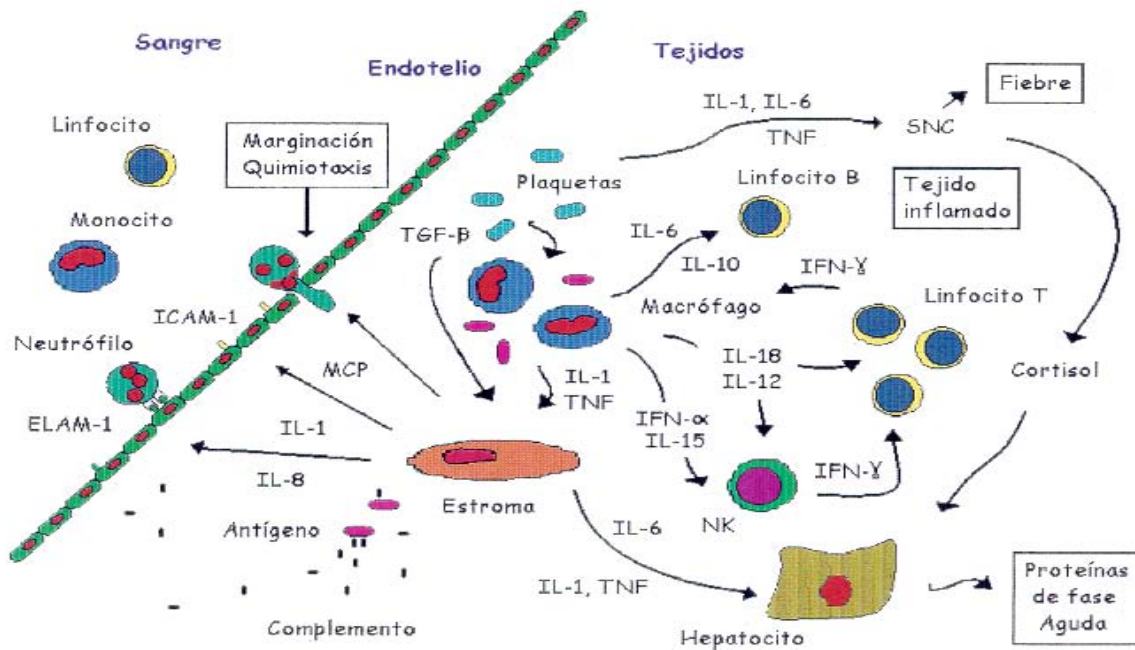
Son proteínas solubles de bajo peso molecular mediadoras de crecimiento celular, inflamación, inmunidad, diferenciación y reparación, entre otras actividades. Además de las células del sistema inmune, las citocinas son producidas por diferentes tipos celulares durante la activación de la inmunidad innata y adquirida. Son el principal medio de comunicación intracelular ante una invasión microbiana. Las citocinas sirven para iniciar la respuesta inflamatoria, y para definir la magnitud y naturaleza de la respuesta inmune específica (7). En el cuadro 1, se enlistan las principales características de las citocinas involucradas en la respuesta inmune inespecífica (8-28).

### **INTERACCIONES ENTRE INTERLEUCINAS Y CÉLULAS EN LA RESPUESTA INMUNE INNATA.**

Los agentes patógenos generalmente deben atravesar la barrera epitelial para poder multiplicarse dentro de los tejidos y así producir enfermedad. Las defensinas y los otros péptidos son unas de las primeras líneas de defensa contra microorganismos. El mecanismo de toxicidad para estas moléculas, consiste de una rápida permeabilización de la membrana celular del invasor (29). Otras proteínas importantes, son los anticuerpos naturales, los cuales evitan la propagación de infecciones por vía sanguínea (30). Los factores del complemento desempeñan un papel clave. Las bacterias gram negativas contienen peptidoglicanos en su pared celular que activan la vía alterna del complemento (figura 1). El complejo de ataque de membrana, lisa especialmente a la *Neisseria*. Algunos receptores para reconocimiento del patrón son secretados por el hígado y funcionan

**Cuadro 1**  
**Principales características de la inmunidad innata.**

<b>Interleucina</b>	<b>Nombre Original</b>	<b>Fuentes</b>	<b>Estímulos</b>	<b>Definición</b>
IL-1 ~17,5kDa	Factor activador de Linfocitos (LAF)	Fagocitos mononucleares activados Células epiteliales y endoteliales	Bacterias y sus productos Citocinas IL-1 y TNF Contacto con célula T CD4	Mediador de la inflamatoria en la inmunidad innata
IL-6 PM 26 kDa	Factor con actividad antiviral secretado por fibroblastos "Interferon beta 2"	Fagocitos mononucleares activados Células de endotelio vascular y fibroblastos, otras células en respuesta a IL-1 y TNF Algunas células T activadas	Virus, bacterias y sus productos IL-1, TNF, IFN y PDGF	Mediador de la respuesta de fase aguda
Quimiocinas 15 proteínas de 8 a 10 kDa	Factor quimiotáctico de neutrófilos derivado de monocitos (MDNCF) (ahora IL-8)	Subfamilia C-C por: Linfocitos T activados, Subfamilia C-X-C por: Fagocitos mononucleares activados Células tisulares (endotelio, fibroblastos) Megacariocitos	Agentes infecciosos y endotoxinas Lectinas, IL-1 y TNF- $\alpha$	Mediadoras de
IL-12 PM 75 kDa	Factor estimulador de células NK (NKSF)	Células dentríticas Macrófagos, Neutrófilos	Bacterias y sus productos Microorganismos intracelulares	Puente entre inmunidad y adaptativa
INF- $\alpha$ ~18 kDa IFN- $\beta$ 20 a 23 kDa	Factor secretado por células infectadas con virus, capaz de interferir con la infección viral en otras células	Fagocitos mononucleares Interferon- $\beta$ Fibroblastos y otras células	Infección viral Presentación de MHC-antígeno a TCR incrementada por IL-2 e IL 12 PHA o Concanavalina A	Interfieren con la replicación viral
TNF- $\alpha$ PM 17 kDa	"Factor tóxico" presente en el sobrenadante de cultivos de linfocitos activados	Fagocitos mononucleares activados Células T estimuladas con antígeno Células NK y mastocitos activados	PMA, Células tumorales Mycoplasma y LPS IL-1, IL-3, TNF, GM-CSF e IFN- $\gamma$ , entre otros	Mediador de la respuesta a bacterias Gram (-)
IL-15 14 a 15 kDa	Linfoquina inductora de proliferación y activación de células NK	Monocitos activados Células epiteliales y Fibroblastos	Estímulos medioambientales y agentes infecciosos	Mediadora del crecimiento de células T
IL-10 PM 18 kDa	Factor inhibitorio de la síntesis de citocinas	Macrófagos activados, linfocitos T y B, y keratinocitos	Interleucinas tipo Th1	Función compleja en la regulación de la respuesta inmune
IL-18 ND	Factor inductor de IFN- $\gamma$ (IGIF)	Macrófagos activados, incluyendo células de Kupffer	Microorganismos	Citocina proinflamatoria



**Figura 1.- Interacción entre interleucinas y células en la respuesta inmune innata.** Las plaquetas y fagocitos mononucleares liberan citocinas, tales como IL-1, TNF y TGF- $\beta$  durante la etapa temprana de la infección, en los sitios del reconocimiento antigénico. Estas interleucinas inducen la secreción de citocinas quimiotácticas IL-8 y MCP por las células estromales y la expresión de moléculas de adhesión ELAM-I e ICAM-I en las células endoteliales, para iniciar la acumulación de neutrófilos, macrófagos y células NK, que producen las interleucinas IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-10, IL-15 e IL-18, para activar Linfocitos T y B (células de la respuesta inmune específica) y así eliminar el antígeno del tejido blanco. Por otro lado, la respuesta hepática es activada por IL-1, IL-6 y TNF provocando el incremento sérico de las proteínas de fase aguda. La respuesta de los hepatocitos es modulada por el cortisol, el cual es producido en el SNC tras el estímulo de éstas mismas interleucinas, que a su vez regulan la reacción febril. Además, la vía alterna del complemento también participa en la fase efectora, ya sea a través de la formación del complejo de ataque de membrana o por la atracción de células inflamatorias.

como opsoninas. Los receptores lectina de unión a manana se unen a los carbohidratos de la pared celular de una gran variedad de microorganismos y la marcan para su reconocimiento por la vía de las lectinas de la cascada del complemento: Esta vía se diferencia de la clásica porque no requiere complejos antígeno-anticuerpo. Durante la activación del complemento, también se generan mediadores de inflamación, tales como C5a y C3a, los cuales reclutan macrófagos, NK y neutrófilos. Estos fagocitos ocasionan una reacción inflamatoria local en el sitio de la infección (31,32).

Los patógenos son inmediatamente reconocidos por fagocitos en los tejidos conectivos subepiteliales con tres consecuencias importantes:

1.- Los patógenos son atrapados, englobados

y destruidos por macrófagos y neutrófilos. La respuesta se inicia con la identificación de carbohidratos con grandes cantidades de manosa del patógeno, por los receptores para reconocimiento del patrón, localizados en la superficie de los fagocitos. Los receptores de manosa tipo endocíticos median la fagocitosis y liberación del patógeno en los lisosomas donde se procesa el antígeno. Los péptidos resultantes pueden ser presentados por moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad en la superficie del macrófago.

2.- La interacción de los patógenos con los fagocitos induce la secreción de citocinas. El estímulo para la síntesis de interleucinas por los macrófagos, probablemente sea la unión del

*Interleucinas e inmunidad innata.*

patógeno con los mismos receptores utilizados para su englobamiento. Algunos de los receptores para reconocimiento del patrón, activan vías de transducción de señal que inducen la expresión de una gran variedad de genes de la respuesta inmune, donde se incluyen los genes para citocinas inflamatorias. Los receptores de la familia toll (TLR), se identificaron recientemente y sus vías de transducción de señal conducen a la activación de factores de transcripción de la familia del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). La liberación de citocinas también es inducida por pequeños péptidos liberados en la cascada del complemento.

3.- Los macrófagos funcionan como una célula profesional presentadora de antígenos. En este sentido, los receptores de macrófagos, tienen un papel importante en el secuestro y procesamiento antigénico, así como en la transmisión de señales que inducen la expresión de moléculas coestimuladoras. De esta manera, los macrófagos al liberar ciertos tipos de citocinas determinan la forma de la respuesta inmune (33-36).

Las endotoxinas, tales como LPS, estimulan la producción de interleucinas por parte de los macrófagos y otras células. Las citocinas IL-1 y TNF- $\alpha$  promueven la expresión de moléculas de superficie tales como ICAM y Selectinas sobre células endoteliales, para contribuir a la acumulación de leucocitos en sitios locales de inflamación (figura 1). Igualmente, provocan que fagocitos mononucleares y células endoteliales sintetizen quimiocinas activadoras de leucocitos (37,38). Las quimiocinas C-X-C actúan predominantemente sobre neutrófilos, mientras las quimiocinas C-C actúan principalmente en células T, monocitos, eosinófilos y basófilos, pero no neutrófilos (39, 40). Además, el TNF- $\alpha$  activa al endotelio vascular e incrementa su permeabilidad, lo cual provoca un incremento en la entrada de IgG, complemento y células a los tejidos e incrementa el fluido de drenaje hacia los nódulos linfoides. Una vez atraídas las células, el TNF- $\alpha$  estimula a neutrófilos, eosinófilos y fagocitos mononucleares para lisar microbios. Los neutrófilos son la principal

línea de defensa contra hongos, ya que además de la fagocitosis presumiblemente liberan especies oxígeno reactivas y enzimas lisosomales para ocasionar la eliminación del patógeno (41).

Los microorganismos intracelulares o sus productos inducen la producción de IL-12 por monocitos y neutrófilos. La IL-12 en colaboración con la IL-18, incrementan la función citolítica de células NK y linfocitos T CD8+ activados (CTLs), estimulan la secreción de IFN- $\gamma$  por células T y NK, y el desarrollo de respuestas tipo Th1 (figura 1) (42,43). La IL-12 se puede clasificar como un regulador de inmunidad innata, debido a que los macrófagos activados por microbios la secretan con la finalidad de desarrollar las funciones efectoras de las células NK. Al mismo tiempo es un importante vínculo entre inmunidad natural e inmunidad adaptativa contra virus y bacterias (44,45).

En respuesta a infecciones virales, la IL-15 es sintetizada tempranamente. Esta citocina es quimioatrayente para células T y modula sus niveles de moléculas de adhesión. Sobreregula la producción de IFN- $\gamma$  en células NK e incrementa su citotoxicidad (figura 1). Las NK pueden ser activadas directamente por las bacterias intracelulares, sin embargo la IL-15 puede mediar la expansión de células NK dentro de las primeras 24-72 horas de la infección (46,47). Las células infectadas por virus muestran reducidos niveles de moléculas MHC clase-I, lo cual las convierte en blanco para las células NK. El mecanismo de eliminación puede ser a través de la secreción de perforinas y proteasas de serina o por inducción de apoptosis (48). Asimismo, las células NK pueden lisar células infectadas que tengan unidas moléculas IgG en su superficie, en un ejemplo de citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. En infecciones parasitarias, el mecanismo de defensa es el mismo. Los helmintos recubiertos por IgE son reconocidos por los eosinófilos y son destruidos a través de la secreción de gránulos de enzimas sobre ellos (49).

Las citocinas antivirales por excelencia son los

*MA Hernández-Urzúa, A Alvarado-Navarro.*

interferones tipo I. Inhiben la replicación viral debido a que inducen en las células la síntesis de enzimas, tales como la 2'-5' oligoadenilato sintetasa, que colectivamente interfieren la replicación del ARN y ADN viral. Esta actividad antimicrobiana puede ser parácrina. Incrementan el potencial lítico de células NK infectadas viralmente en etapas tempranas de una enfermedad, antes del inicio de la respuesta inmune específica (figura 1). Modulan la expresión de moléculas MHC, aumentan la expresión de MHC clase-I y reducen la de MHC clase-II, lo cual aumenta la eficiencia de lisis mediada por linfocitos T citotóxicos. Además, los IFNs tipo I promueven la liberación de interleucinas pro-inflamatorias y óxido nítrico por células dendríticas y macrófagos (50).

Algunas, citocinas incluyendo IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-a e IFN- $\gamma$  son importantes activadores de la respuesta de fase aguda (51). En hepatocitos, el TNF-a aumenta la síntesis de proteína amiloide A, mientras la IL-6 estimula la síntesis de fibrinógeno ante los estímulos inflamatorios (Figura 1). Sin embargo, cuando el estímulo para la producción de IL-1, IL-6 y TNF-a es suficientemente fuerte y grandes cantidades de estas citocinas son producidas y entran a la sangre, funcionan como pirógenos endógenos, es decir provocan fiebre. El TNF-a en particular, inicia el debilitamiento metabólico o caquexia. La IL-6 además sirve como factor de crecimiento para las células B activadas, en la fase tardía de su diferenciación (52,53). Asimismo, durante la enfermedad activa, los mastocitos y basófilos son activados para secretar una diversidad de mediadores inflamatorios los cuales incluyen histamina, proteasas neurales, prostaglandinas y leucotrienos, así como una variedad de interleucinas y quimiocinas involucradas en el reclutamiento y activación de leucocitos (54).

Las regulaciones de esta intrincada red de citocinas está controlada principalmente por la IL-10 (figura 1). Su función es interferir la síntesis de las citocinas TNF-a, IL-1, IL-2, IL-6 y GM-CSF

por células T y regular negativamente la síntesis de IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-a por macrófagos. Sin embargo, puede potenciar la expresión de IL-15 en macrófagos murinos activados, lo cual de acuerdo a su efecto regulador negativo sobre IL-2 sugiere un soporte paradójico para la respuesta inmune mediada por células. La IL-10, sobrerregula la expresión de MHC clase II, soporta el crecimiento y la producción de inmunoglobulinas en células B. La IL-10 inhibe las funciones accesorias de los macrófagos en la activación de las células T, este efecto se debe a la expresión reducida de las moléculas MHC clase-II y de las moléculas coestimuladoras B7-1 y B7-2. El efecto total de estas acciones es inhibir la respuesta inespecífica y la mediada por células (55,56).

Hasta el momento nos hemos enfocado solo en las interacciones entre las células y las citocinas. Sin embargo, no debemos olvidar la participación de los mecanismos de evasión de los patógenos, los cuales pueden modificar la respuesta inmune. Por ejemplo, la inhibición de la producción de IL-12 por células accesorias después de una infección por HIV, provoca abatimiento en las respuestas innata y mediada por células Th1 en pacientes con SIDA (57). En infecciones por malaria y tripanosoma se produce una depresión generalizada e inespecífica, debido a la producción de citocinas inmunosupresoras por células T y macrófagos activados, y por defectos en la respuesta de células T (58).

## CONCLUSIONES.

Los mecanismos de las respuestas inmune innata y adquirida forman un sistema integrado de defensa del hospedero, en el cual numerosas células y moléculas funcionan colectivamente. La naturaleza de la respuesta inespecífica temprana es un factor de suma importancia, influye en el tipo de respuesta específica que se desarrollará subsecuentemente. De igual manera, la inmunidad adquirida puede intervenir durante la inmunidad natural. En este sentido, los fagocitos

*Interleucinas e inmunidad innata.*

mononucleares son importantes participantes en ambas interacciones. Después de haber ingerido al patógeno, los macrófagos respondedores durante una reacción de inmunidad innata, muestran sobre su superficie antígenos del microorganismo, los cuales pueden ser reconocidos por los linfocitos T antígeno- específicos. Mientras, las células T y B producen citocinas tales como el IFN- $\gamma$  con la finalidad de incrementar las funciones microbicidas de los macrófagos,. Por lo tanto, la interrelación entre la inmunidad natural y la específica es bidireccional y está mediada en gran parte por las interleucinas (59-61).

Finalmente, es importante mencionar que constantemente se describen nuevos factores, moléculas y proteínas con diversas propiedades inmunológicas, las cuales son producidas por células que anteriormente no eran consideradas como parte del sistema de defensa del hospedero. Asimismo, los mecanismos de regulación de las interleucinas y su posible aplicación en la medicina clínica permanecen aún por esclarecer, por lo cual el estudio de las citocinas y sus efectos se mantiene como un campo amplio de investigación.

**REFERENCIAS.**

- 1.- Fleisher TA, Blessing JJ. Immune function. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47:1197-209.
- 2.- Medzhitov R, Janeway CA Jr. Advances in Immunology: Innate Immunity. *N Eng J Med* 2000; 343: 338-44.
- 3.- Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. *Immunol Rev* 2000; 173:89-97.
- 4.- Seder RA, Gazzinelli RT. Cytokines are critical in linking the innate and adaptive immune responses to bacterial, fungal, and parasitic infection. *Adv Intern Med* 1999; 44:353-88
- 5.- Rollinghoff M. Immunity, components of the immune system and immune response. *Biologicals* 1997; 25:165-8.
- 6.- Trinchieri G. Cytokines acting on or secreted by macrophages during intracellular infection (IL-10, IL-12, IFN-gamma). *Curr Opin Immunol* 1997; 9:17-23.
- 7.- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling--regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000; 28 (Suppl):N3-12.
- 8.- Gery I, Waksman BH. Potentiation of the T-lymphocyte response to mitogens. II. The cellular source of potentiating mediator(s). *J Exp Med* 1972; 136:143-55.
- 9.- Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist. *Int Rev Immunol* 1998;16:457-99.
- 10.- Weissenbach J, Chernajovsky Y, Zeevi M, Shulman L, Soreq H, Nir U, *et al.* Two interferon mRNAs in human fibroblasts: In vitro translation and Escherichia coli cloning studies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:7152-6.
- 11.- Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997;15:797-819.
- 12.- Yoshimura T, Matsushima K, Tanaka S, Robinson EA, Appella E, Oppenheim JJ, *et al.* Purification of a human monocyte-derived neutrophil chemotactic factor that has peptide sequence similarity to other host defense cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9233-7.
- 13.- Ward SG, Westwick J. Chemokines: understanding their role in T-lymphocyte biology. *Biochem J* 1998; 333 (Pt 3):457-70.
- 14.- Moser B, Loetscher M, Piali L, Loetscher P. Lymphocyte responses to chemokines. *Int Rev Immunol* 1998; 16:323-44.
- 15.- Kobayashi M, Fitz L, Ryan M, Hewick RM, Clark SC, Chan S, *et al.* Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. *J Exp Med* 1989; 170: 827- 45.
- 16.- Gately MK, Renzetti LM, Magram J, Stern AS, Adorini L, Gubler U, *et al.* The interleukin-12/interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998;16:495-521.
- 17.- Trinchieri G. Immunobiology of interleukin-12. *Immunol Res* 1998; 17:269-78.

**MA Hernández-Urzúa, A Alvarado-Navarro.**

- 18.- Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc Natl Acad Sci USA* 1957; 147:258.
- 19.- Sinigaglia F, D'Ambrosio D, Rogge L Type I interferons and the Th1/Th2 paradigm. *Dev Comp Immunol* 1999; 23:657-63.
- 20.- Carswell EA, Old LJ, Kaseel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necroses of tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 72: 3666-74.
- 21.- Brouckaert P, Libert C, Everaerd B, Takahashi N, Cauwels A, Fiers W. Tumor necrosis factor, its receptors and the connection with interleukin 1 and interleukin 6. *Immunobiology* 1993; 187:317-29.
- 22.- Burton JD, Bamford RN, Peters C, Grant AJ, Kurys G, Goldman CK, *et al.* A lymphokine, provisionally designed interleukin T and produced by a human adult T-cell leukemia line, stimulates T-cell proliferation and the induction of lymphokine-activated killer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:4935-9.
- 23.- Waldmann T, Tagaya Y, Bamford R. Interleukin-2, interleukin-15, and their receptors. *Int Rev Immunol* 1998; 16:205-26.
- 24.- Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse helper T cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989; 170:2081-95.
- 25.- Stordeur P, Goldman M. Interleukin-10 as a regulatory cytokine induced by cellular stress: molecular aspects. *Int Rev Immunol* 1998; 16:501-22.
- 26.- Nakamura K, Okamura H, Wada M, Nagata K, Tamura T. Endotoxin-induced serum factor that stimulates gamma interferon production. *Infect Immun* 1989; 57:590-9.
- 27.- Lebel-Binay S, Berger A, Zinzindohoue F, Cugnenc P, Thiounn N, Fridman WH, *et al.* Interleukin-18: biological properties and clinical implications. *Eur Cytokine Netw* 2000 Mar;11:15-26.
- 28.- Dinarello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:11-24.
- 29.- Risso A. Leukocyte antimicrobial peptides: multifunctional effector molecules of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2000; 68:785-92.
- 30.- Ochsenbein AF, Zinkernagel RM. Natural antibodies and complement link innate and acquired immunity. *Immunol Today* 2000; 21:624-30.
- 31.- Nonaka M. Evolution of the complement system. *Curr Opin Immunol* 2001; 13:69-73.
- 32.- Zhang Y, Suankratay C, Zhang XH, Lint TF, Gewurz H. Lysis via the lectin pathway of complement activation: minireview and lectin pathway enhancement of endotoxin-initiated hemolysis. *Immunopharmacology* 1999; 42:81-90.
- 33.- Ulevitch RJ, Tobias PS. Receptor-dependent mechanism of cell stimulation by bacterial endotoxin. *Annu Rev Immunol* 1995; 13:437-57.
- 34.- Linehan SA, Martinez-Pomares L, Gordon S. Macrophage lectins in host defence. *Microbes Infect* 2000; 2:279-88.
- 35.- Kopp EB, Medzhitov R. The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1999; 11:13-8.
- 36.- Stein-Streilein J, Sonoda KH, Faunce D, Zhang-Hoover J. Regulation of adaptive immune responses by innate cells expressing NK markers and antigen-transporting macrophages. *J Leukoc Biol* 2000; 67:488-94.
- 37.- Murphy JE, Robert C, Kupper TS. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: a crucial link between innate and acquired immunity. *J Invest Dermatol* 2000; 114:602-8.
- 38.- Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol* 1999;26 (Suppl 57):16-21.
- 39.- Mantovani A. The chemokine system: redundancy for robust outputs. *Immunol Today* 1999; 20:254-7.
- 40.- Lukacs NW, Kunkel SL. Chemokines and their role in disease. *Int J Clin Lab Res* 1998; 28:91-5.
- 41.- Bogdan C, Rollinghoff M, Diefenbach A. Reactive oxygen and reactive nitrogen intermediates in innate and specific immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:64-76.
- 42.- Boyaka PN, Lillard JW Jr, McGhee J. Interleukin 12 and innate molecules for enhanced mucosal immunity.



*Interleucinas e inmunidad innata.*

- Immunol Res 1999; 20:207-17.
- 43.- Akira S. The role of IL-18 in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:59-63.
- 44.- Trinchieri G. Proinflammatory and immunoregulatory functions of interleukin-12. *Int Rev Immunol* 1998; 16: 365-96.
- 45.- Spellberg B, Edwards JE. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2001; 32:76-102.
- 46.- Yoshikai Y, Nishimura H. The role of interleukin 15 in mounting an immune response against microbial infections. *Microbes Infect* 2000; 2:381-9.
- 47.- Carson W, Caligiuri MA. Interleukin-15 as a potential regulator of the innate immune response. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31:1-9.
- 48.- Vales-Gomez M, Reyburn H, Strominger J. Interaction between the human NK receptors and their ligands. *Crit Rev Immunol* 2000; 20:223-44.
- 49.- Meeusen EN, Balic A. Do eosinophils have a role in the killing of helminth parasites? *Parasitol Today* 2000; 16: 95-101.
- 50.- Bogdan C. The function of type I interferons in antimicrobial immunity. *Curr Opin Immunol* 2000; 12:419-24.
- 51.- Suffredini AF, Fantuzzi G, Badolato R, Oppenheim JJ, O'Grady NP. New insights into the biology of the acute phase response. *J Clin Immunol* 1999; 19:203-14.
- 52.- Gadiant RA, Otten UH. Interleukin-6 (IL-6)-a molecule with both beneficial and destructive potentials. *Prog Neurobiol* 1997; 52:379-90.
- 53.- DiPiro JT. Cytokine networks with infection: mycobacterial infections, leishmaniasis, human immunodeficiency virus infection, and sepsis. *Pharmacotherapy* 1997; 17:205-23.
- 54.- Holgate ST. The role of mast cells and basophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000;30 (Suppl 1):28-32.
- 55.- Smith EM, Cadet P, Stefano GB, Opp MR, Hughes TK Jr. IL-10 as a mediator in the HPA axis and brain. *J Neuroimmunol* 1999; 100:140-8.
- 56.- Opal SM, De Palo VA. Anti-inflammatory cytokines. *Chest* 2000; 117:1162-72.
- 57.- Ma X, Montaner LJ. Proinflammatory response and IL-12 expression in HIV-1 infection. *J Leukoc Biol* 2000; 68:383-90.
- 58.- McNicholl JM, Downer MV, Udhayakumar V, Alper CA, Swerdlow DL. Host-pathogen interactions in emerging and re-emerging infectious diseases: a genomic perspective of tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B, and cholera. *Annu Rev Public Health* 2000; 21:15-46.
- 59.- Gough PJ; Gordon S. The role of scavenger receptors in the innate immune system. *Microbes Infect* 2000; 2: 305-11.
- 60.- Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Curr Opin Immunol* 1997; 9:4-9.
- 61.- Banyer JL, Hamilton NH, Ramshaw IA, Ramsay AJ. Cytokines in innate and adaptive immunity. *Rev Immunogenet* 2000; 2:359-73.