



**universidad
de león**



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**NEUROINFLAMACIÓN. LA VÍA DE LA
INTERLEUCINA 1**

NEUROINFLAMMATION.

THE INTERLEUKIN-1 PATHWAY

Autor: Marta Rivera Vilorio

GRADO EN BIOLOGÍA

Julio, 2020



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
Neuroinflamación aguda y crónica.....	2
MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN	5
Citoquinas	5
Familia de la interleucina 1	6
RECEPTORES DE INTERLEUCINA 1	8
Receptores primarios y correceptores.....	8
Receptores señuelo	9
SEÑALIZACIÓN.....	10
La vía inflamatoria activada por IL-1	10
La vía inflamatoria activada por IL-18	14
La vía de señalización NF- κ B.....	18
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS	27



RESUMEN

La neuroinflamación es una respuesta del sistema nervioso central (SNC) frente a una lesión, una infección o una enfermedad. Las células afectadas inducen la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias con el fin de establecer una defensa eficaz en el huésped. Entre ellas, las citoquinas pertenecientes a la familia de la interleucina 1 (IL-1) juegan un papel muy relevante en la respuesta inflamatoria de las células del sistema nervioso central, especialmente de la microglía, y en la regulación de la respuesta mediada por las células del sistema inmunitario.

La activación de la vía mediada por la IL-1 pone en marcha un sistema de señalización intracelular que desencadena la expresión de genes proinflamatorios inducidos por diferentes factores de transcripción, entre ellos el factor nuclear κ B (NF- κ B) que juega un papel clave en los procesos inflamatorios. En este trabajo se resumen los aspectos más relevantes de la neuroinflamación y los procesos moleculares subyacentes a la vía de señalización mediada por IL-1 y NF- κ B.

SUMMARY

Neuroinflammation is a response of the Central Nervous System (CNS) to insults, infection or disease. Affected cells produce and release pro-inflammatory cytokines that result in an effective defense in the host. Cytokines belonging to the interleukin 1 (IL-1) family play a crucial role both in the inflammatory response both in the CNS cells, mainly microglia, and in the regulation of the response activated in the immune system cells.

The activation of the IL-1 pathway turns on an intracellular signaling mechanism that elicits the expression of pro-inflammatory genes induced by distinct transcription factors such as the nuclear factor kappa B (NF- κ B), a key player in the inflammatory processes. This work is addressed to summarize the more relevant aspects of neuroinflammation and molecular processes underlying the signaling pathway mediated by IL-1 and NF- κ B.

PALABRAS CLAVE

Citoquinas, interleucina-1, interleucina-18, neuroinflamación, NF- κ B, señalización.

KEY WORDS

Cytokines, interleukin-1, interleukin-18, neuroinflammation, NF- κ B, signaling



ABREVIATURAS

ATM: Ataxia telangiectasia mutado (se refiere al gen *atm*)

BH: Barrera hematoencefálica

Ca²⁺: Ion calcio

Células NK: células natural killer

IL: Interleucina

INF γ : Interferón γ

iNOS: sintasa inducible del óxido nítrico.

IRAK: Interleukin-1 receptor associated kinases

LPS: Lipopolisacáridos

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad

MyD88: Myeloid differentiation primary response 88

NF- κ B: Factor nuclear κ B (Nuclear factor enhancing kappa light chains of activated B cells)

NLS: Secuencia de localización nuclear

PRR: Patrones de reconocimiento asociados a patógenos

ROS: Especies reactivas del oxígeno.

SCF: Skp1-cullin 1-F-box protein (una ligasa 3 de ubiquitinas)

SNC: Sistema nervioso central

TAB2: TGF- β -activated kinase 2

T_h: T helper (se refiere a los linfocitos T auxiliares)

TIR: Toll/Interleucin-1 receptor (se refiere al dominio proteico TIR)

TLR: Toll-like receptors

TNF- α : Factor α de necrosis tumoral

TRAF6: TNF receptor associated factor 6



INTRODUCCIÓN

La neuroinflamación incluye el conjunto de respuestas inflamatorias que aparecen en el sistema nervioso central (SNC) ante cualquier daño cerebral (Gong *et al.*, 2019). Estas respuestas están destinadas a inactivar o eliminar el daño derivado de un estímulo nocivo y son iniciadas por las células de la microglía y la astrogía, residentes en el SNC, que son elementos clave en el proceso de neuroinflamación. Otro componente del SNC que juega un papel importante en la neuroinflamación es la barrera hematoencefálica (BH). Este término se ha usado para describir las propiedades específicas de la microvasculatura del SNC formada por vasos no fenestrados que regulan estrechamente el paso de iones, moléculas y células entre la sangre y el parénquima del SNC. Las propiedades de permeabilidad muy selectiva de estas células endoteliales son inducidas y mantenidas mediante interacciones con células situadas en la zona abluminal incluyendo pericitos, células gliales y células neurales que en conjunto forman la denominada unidad neurovascular (Daneman y Prat, 2015; DiSabato *et al.*, 2016). La BH hace que la respuesta inmunológica en el cerebro no se desencadene de la misma forma que en los órganos periféricos lo que se conoce como una condición de inmunoprivilegio (DiSabato *et al.*, 2016; Gong *et al.*, 2019).

Las características de la neuroinflamación varían en función del tipo de patología, el grado de daño, la existencia o no de infección o el estrés celular al cual está sometido el paciente. Además, las diferentes fases de la inflamación, su intensidad y su duración son aspectos críticos para entender las consecuencias fisiológicas, bioquímicas y conductuales de estos procesos que pueden dar lugar a respuestas beneficiosas o perjudiciales para el SNC (Dunn *et al.*, 2006; DiSabato *et al.*, 2016).

Las respuestas neuroinflamatorias están mediadas por citoquinas proinflamatorias, como el factor α de necrosis tumoral (TNF- α) y algunas interleucinas (IL) como las familias IL-1 e IL-6. Estas citoquinas son producidas por las células activadas del SNC incluyendo microglía, astrogía, células endoteliales y macrófagos perivasculares (Becher *et al.*, 2017). Una de las vías más relevantes en la neuroinflamación es la ruta intracelular activada por la IL-1. La activación de la glía y la producción de IL-1



conducen a respuestas fisiológicas y conductuales destinadas a restaurar la homeostasis del organismo. Además de participar en la respuesta inflamatoria, esta vía presenta un papel importante en la repoblación de las células de la microglía eliminadas como consecuencia del daño celular que se ha visto disminuida por el daño celular (Ekdahl *et al.*, 2009; DiSabato *et al.*, 2016).

Neuroinflamación aguda y crónica.

Se pueden considerar dos etapas en la neuroinflamación (Figura 1). Por un lado, la respuesta inflamatoria inicial (neuroinflamación aguda) caracterizada por producir la activación de la microglía y el aumento de mediadores proinflamatorios como citoquinas y quimioquinas¹. Esta etapa juega un papel generalmente beneficioso ya que pretende reducir o eliminar la causa de la lesión y reparar el tejido afectado (Ren *et al.*, 2009). La inflamación aguda es promovida por agentes proinflamatorios como los microorganismos patógenos (bacterias o virus). Este tipo de inflamación también se produce debido al reconocimiento por parte del sistema inmunitario de células propias como células extrañas. Los agentes proinflamatorios inducen el reclutamiento local de gran variedad de células del sistema inmune, produce edema y en ocasiones fiebre (Frank-Cannon *et al.*, 2009).

La segunda etapa aparece cuando la inflamación en el SNC se mantiene a lo largo del tiempo (neuroinflamación crónica). La neuroinflamación crónica se caracteriza por una mayor producción de citoquinas, especialmente IL-1 y TNF- α , especies reactivas del oxígeno (ROS) que producen estrés oxidativo y otros mediadores inflamatorios (sintasa inducible del óxido nítrico) que producen estrés nitrosativo. Estos marcadores se encuentran en grandes cantidades tras los traumatismos en el SNC y están acompañados por un reclutamiento significativo de macrófagos y neutrófilos periféricos al sitio de la lesión (Ekdahl *et al.*, 2009; Frank-Cannon *et al.*, 2009; DiSabato *et al.*, 2016). La

¹ Las quimioquinas son una familia de citoquinas de muy bajo peso molecular secretadas por varios tipos celulares que dirigen la migración leucocitaria e intervienen en varios procesos inmunológicos (Lawrence, 2010).



persistencia de los mediadores proinflamatorios perpetúa el ciclo de la inflamación y mantiene activada la microglía, promoviendo su proliferación y provocando la generación de más factores inflamatorios. Los niveles elevados de citoquinas y quimioquinas están presentes en muchas enfermedades neurodegenerativas agudas y crónicas como la enfermedad del Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, o la esclerosis lateral amiotrófica (Frank-Cannon *et al.*, 2009) y también aparecen en otras patologías humanas no asociadas al SNC como la obesidad, el asma o la diabetes (Ren *et al.*, 2009). Además, la neuroinflamación crónica puede acelerar los procesos de envejecimiento biológico. A diferencia de la relativamente rápida (varios días) amortiguación de la respuesta inmune debida a la neuroinflamación aguda, la neuroinflamación crónica mantiene el sistema inmune en un estado de activación de bajo nivel durante semanas, meses o años (Ren *et al.*, 2009).

El estrés continuado también da lugar a una respuesta inflamatoria que conduce al reclutamiento de monocitos y macrófagos y puede desencadenar procesos de ansiedad y depresión. Además, existe una respuesta inflamatoria crónica y de bajo nivel causada por el envejecimiento que es promovida por IL-1 e IL-6 y conduce a una plasticidad neuronal reducida y deficiencias cognitivas. Esta inflamación crónica es mayor en las enfermedades neurodegenerativas y se asocia a los graves daños de estas patologías (DiSabato *et al.*, 2016; Becher *et al.*, 2017).

Tanto los astrocitos como la microglía detectan el daño ocasionado en el parénquima nervioso y liberan citoquinas proinflamatorias, entre ellas las pertenecientes a la familia IL-1 (IL-1 β , IL-18). La inducción de estas citoquinas neuroinflamatorias es provocada por la interacción entre el SNC y las células del sistema inmunitario presentes en la sangre. Estas citoquinas inducen la expresión de moléculas de adhesión en las membranas de las células endoteliales, así como de las células de la microglía y la astrogía asociadas a los espacios perivascuales y juegan un importante papel en la extravasación de las células sanguíneas circulantes (Ren *et al.*, 2009). Las moléculas de adhesión endoteliales promueven la infiltración de los macrófagos y linfocitos mediante la unión no covalente con integrinas presentes en las membranas de las células sanguíneas. Estas uniones permiten a los leucocitos atravesar la barrera hematoencefálica (transmigración) y llegar al parénquima nervioso contribuyendo a la

secreción de citoquinas y exacerbando la respuesta por parte de la microglía y los astrocitos (Frank-Cannon *et al.*, 2009; DiSabato *et al.*, 2016).

El proceso de neuroinflamación está también relacionado con la edad y se ha señalado que los ancianos presentan mayores proporciones de moléculas proinflamatorias, incluyendo IL-1 β , IL-6 y TNF- α , que los individuos más jóvenes. El envejecimiento

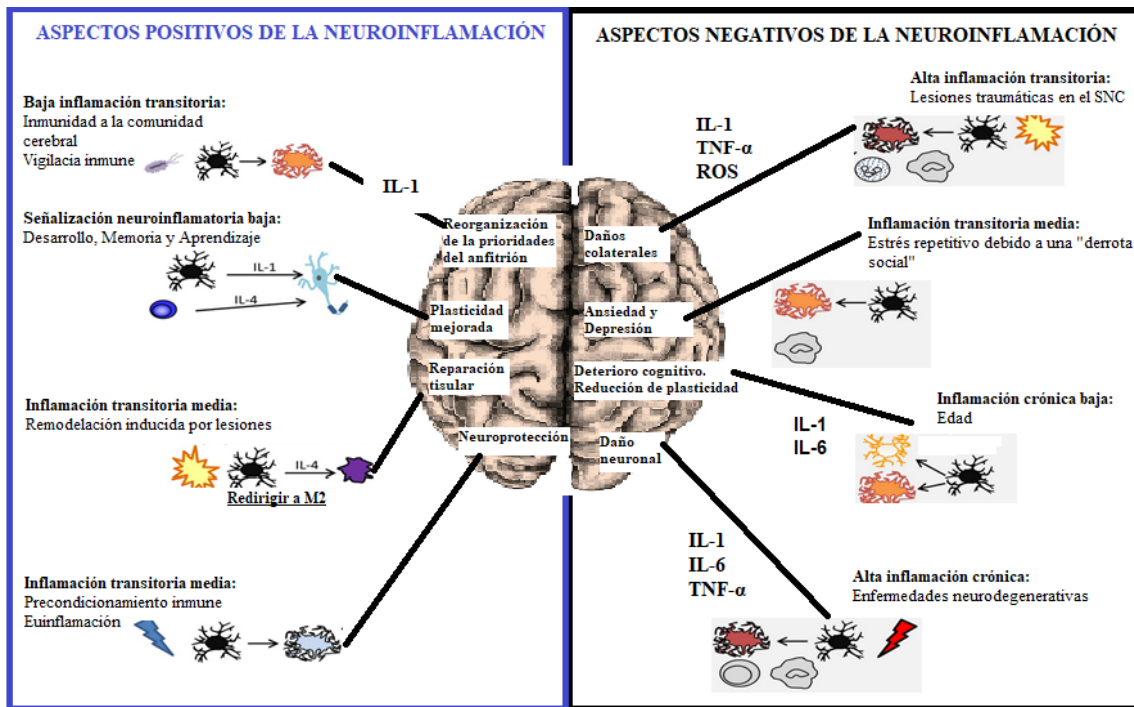


Figura 1: Aspectos positivos y negativos de la neuroinflamación. En la parte izquierda de la figura se indican ejemplos de las respuestas inflamatorias beneficiosas para el organismo huésped. A la derecha se muestran distintas respuestas inflamatorias dañinas para el organismo huésped. Modificado de DiSabato *et al.*, 2016.

parece aumentar el número de moléculas proinflamatorias dando lugar a una inflamación de carácter crónico. Esta respuesta se detecta en las células B que participan en los procesos de inflamación, produciendo un declive en la inmunidad adaptativa (Fougère *et al.*, 2017).

La aparición de inflamación en el SNC implica principalmente la activación de la microglía y la astrogliá, el reclutamiento de leucocitos periféricos, la activación de la respuesta inmunitaria debido a la presentación de antígenos en el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), la síntesis de proteínas de respuesta de fase aguda sistémica, la activación del complemento, la acumulación de citoquinas proinflamatorias, el aumento de expresión de moléculas de adhesión, como la molécula



de adhesión celular neuronal y la producción de algunas metaloproteasas de la matriz en células periféricas y en células del parénquima cerebral. Por tanto, la neuroinflamación es una respuesta compuesta muy compleja y se considera un proceso biológico regulado tanto por el sistema inmune innato como por el adaptativo, que ayuda al organismo a erradicar la infección (Ren *et al.*, 2009; DiSabato *et al.*, 2016).

Las células de la microglía se consideran las células inmunes innatas del SNC y están encargadas de realizar la vigilancia inmunitaria, presentar una respuesta macrofágica y contribuir a la producción de citoquinas y quimioquinas. Están presentes tanto en la sustancia gris como en la sustancia blanca del cerebro y la médula espinal. En estado de reposo, la microglía presenta una morfología ramificada y sus prolongaciones se distribuyen de manera regular, de modo que cada célula vigila una región definida en el parénquima cerebral, sin solaparse con los dominios de las células microgliales vecinas. Su ramificación de tipo arborescente permite a sus células explorar el campo que ocupan, detectando sustancias o células dañinas para el organismo mediante el examen, en tiempo real, de su microambiente (Ren *et al.*, 2009; Ginhoux *et al.*, 2010).

Durante el proceso de infección, las células de microglía se activan, su morfología cambia, aumentando el soma y reduciéndose sus ramificaciones y su perfil transcripcional se altera rápidamente produciendo como ya se ha indicado, citoquinas y quimioquinas inflamatorias que facilitan el reclutamiento de neutrófilos en la región de lesión del SNC para tratar de reducir o eliminar el daño (Ekdahl *et al.*, 2009; DiSabato *et al.*, 2016). El balance entre la actividad pro y antiinflamatoria de la microglía es uno de los principales factores que afectan a los resultados beneficiosos o perjudiciales de la neuroinflamación, así como a los mecanismos de regeneración y reparación (Ekdahl *et al.*, 2009).

MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Citoquinas

Las citoquinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular con funciones reguladoras, que son secretadas por leucocitos y otras células como fibroblastos, mastocitos, macrófagos o células endoteliales, en respuesta a diferentes tipos de estímulos. Estas proteínas regulan la intensidad y la duración de las respuestas



inmunitarias estimulando o inhibiendo la activación, proliferación o diferenciación de los diferentes tipos celulares. Las citoquinas también regulan la secreción de anticuerpos y otros mediadores de la inflamación (Schett *et al.*, 2013). Casi todas las células pueden secretar varias citoquinas, y una misma citoquina puede ser producida por diversos tipos celulares. Las citoquinas son secretadas durante un tiempo muy breve, tienen una vida media corta y afectan a la síntesis y la acción de otras citoquinas (Ozaki y Leonard, 2002). Su acción se realiza a través de la unión a receptores específicos de membrana activando diferentes tipos de señalización intracelular. Habitualmente, una citoquina presenta diversas acciones y, además, distintas citoquinas pueden actuar sobre una misma célula diana de forma redundante, debido que comparten receptores y vías de señalización. Las citoquinas también actúan de forma sinérgica, contribuyendo a potenciar la señal sobre la célula diana, o antagonismo bloqueando la acción de otras citoquinas (Ozaki y Leonard, 2002). Un subtipo de citoquinas son las interleucinas, que son un conjunto de proteínas implicadas en diversas funciones incluyendo inmunidad, crecimiento celular, inflamación, etc producidas por las células del sistema inmunitario (aunque actualmente se sabe que son producidas también por otras células del cuerpo)(Fisman *et al.*, 2003). Presentan un papel importante en la regulación de las poblaciones celulares del sistema inmunitario, en la regulación de otras citoquinas o en la secreción de anticuerpos (Garlanda *et al.*, 2014; Netea *et al.*, 2015).

Las tres IL más relevantes en la respuesta inmune innata son IL-1, IL-6 y TNF- α que activan la respuesta inmune adaptativa (Borish y Steinke, 2003). Estas tres IL se han clasificado como citoquinas proinflamatorias, aunque en la actualidad se han descrito acciones proinflamatorias y antiinflamatorias para IL-6 y TNF- α (Pan *et al.*, 2020). Este trabajo se centrará en el estudio de la vía mediada por IL-1 que se considera la más relevante en el proceso de neuroinflamación (Netea *et al.*, 2015; Pan *et al.*, 2020).

Familia de la interleucina 1

La interleucina 1 es un mediador clave de la inflamación y la inmunidad innata y juega un papel importante en la resistencia contra los microbios. La familia IL-1 incluye 7 ligandos con actividad agonista (IL-1 α y IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , β , γ), tres antagonistas del receptor (IL-1Ra, IL-36Ra, IL-38) y una citoquina que puede actuar como un factor de transcripción y presenta una función antiinflamatoria (IL-37), que

como inhibidor natural de las respuestas inmunitarias, reduciendo la secreción de citoquinas proinflamatorias en macrófagos, suprimiendo así la inmunidad innata y adaptativa (Wang *et al.*, 2018). Extracelularmente la IL-37 no interactúa directamente con el receptor IL-18R β , sino que se une a IL-18R α and IL-18BP. La unión de IL-37 a IL-18BP aumenta la capacidad antagonista de IL-18BP, reduciendo así la activación inducida por IL-18R y contribuyendo al efecto antiinflamatorio (Zhao *et al.*, 2018).

La figura 2 muestra la diversidad de receptores que componen la familia de la IL-1 y los tipos de dímeros a los que se unen las diferentes subfamilias de IL-1.

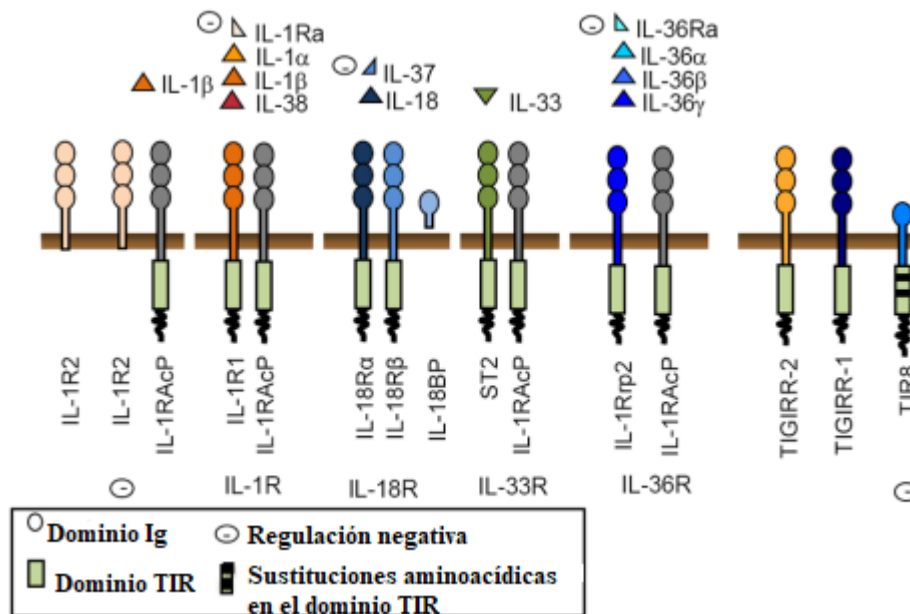


Figura 2: Representación de la estructura de los diferentes receptores pertenecientes a la familia de la IL-1. En la imagen se observan los 11 miembros de la familia de los receptores de la IL-1 (IL-1R1) descritos con las diferentes nomenclaturas: IL-1R1 (IL-1RI); IL-1R2 (IL-1RII), IL-1R3 (IL-1RAcP), IL-1R4 (ST2), IL-1R5 (IL-18R α), IL-1R6 (IL-1Rp2), IL-1R7 (IL-18R β), IL-1R8 (TIR8), IL-1R9 (TIGIRR-2) e IL-1R10 (TIGIRR-1). Cuatro de estos receptores constituyen 4 complejos de receptores de señalización (IL-1R, IL-18R, IL-33R IL-36R). Además, aparecen dos receptores señuelo (IL-1R2 y IL-18BP derivado de IL-18R α) y dos correceptores (IL-1RAcP, TIR). Modificado de Garlanda *et al.*, 2014.

La regulación estricta de la actividad mediada por estos receptores asegura un equilibrio entre la inflamación beneficiosa provocada por la respuesta inmune innata y la inflamación no controlada. Todas las células del sistema inmune innato expresan en su membrana miembros de receptores de la familia IL-1 que desempeñan un papel importante en la diferenciación y desempeño de las funciones innatas y adaptativas de las células linfoides (Acuner Ozbabacan *et al.*, 2014; Garlanda *et al.*, 2014).



Todos los miembros de la familia de la IL-1 presentan un dominio intracelular denominado TIR (Toll/interleucina-1 receptor) capaz de reclutar distintas moléculas de señalización, iniciando la cascada de señalización que promueve la transcripción de genes implicados en los procesos de inflamación y respuesta inmune frente a agentes patógenos. En la vía de señalización activada por IL-1, participa una proteína adaptadora denominada MyD88² necesaria para poder llevar a cabo la activación de la vía del factor de transcripción NF- κ B (nuclear factor enhancing kappa light chains of activated B cells) (Garlanda *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2018).

En este trabajo solamente se describirán las vías de señalización de las subfamilias de la IL-1 e IL-18. Se incluye IL-18 debido a que hasta hace muy poco, esta IL incluía en la subfamilia IL-1. Las diferencias entre estas IL radican esencialmente en los tipos de receptores y las vías que activan (Acuner Ozbabacan *et al.*, 2014; Netea *et al.*, 2015; Wawrocki *et al.*, 2016).

RECEPTORES DE INTERLEUCINA 1

Receptores primarios y correceptores

Básicamente, todos los receptores de la familia IL-1 presentan una región extracelular compuesta por tres dominios de tipo inmunoglobulina y una región intracelular que incluye un dominio TIR (Figura 2). Los dominios TIR permiten la unión a la proteína MyD88 para impulsar la cascada de activación. En el dímero una de las cadenas se llama receptor primario y otro correceptor. El receptor primario corresponde a la subunidad que se une a la interleucina, por ejemplo, IL-1R1. El correceptor también se encuentra en la superficie de la membrana celular y presenta la misma estructura que el

² MyD88 (Myeloid differentiation primary response 88) fue descrita en 1990 por primera vez como una proteína inducida durante la diferenciación mieloide (Lord *et al.*, 1990). Tiene un dominio de muerte y un dominio TIR a través del cual se asocia al dominio TIR de los receptores IL-1R (Deguine y Barton, 2014).



receptor primario, pero la formación del dímero con el receptor primario requiere que este último se haya unido previamente a la IL específica. Un ejemplo de correceptor es IL-1R1AcP, que se une específicamente a IL-1R1 a través de dos dominios extracelulares para generar un heterodímero activo. Ambas moléculas son esenciales para el inicio de la transducción de señal y la falta del correceptor, provoca la falta de respuesta por parte de IL-1. A nivel del receptor, la señalización puede ser inhibida por un conjunto de citoquinas antagonistas que se unen al receptor primario, impidiendo que se una al correceptor y por tanto evitando la activación de la vía de señalización (Garlanda *et al.*, 2014; Fields *et al.*, 2019).

Una característica clave de la señalización de la IL-1, es la redundancia del efecto de las citoquinas. Esta característica permite que varias IL distintas pertenecientes a esta familia sean capaces de unirse al mismo receptor primario. Por ejemplo, el receptor primario IL-1R1 se une a IL-1 α , IL-1 β e IL-1Ra (Martin y Wesche, 2002). Este receptor se expresa en las células de todos los tejidos corporales, y en mayor proporción en las células que participan en el sistema inmune innato, incluyendo macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y las poblaciones de células T que participan en la respuesta inmune adaptativa (Martin y Wesche, 2002, Fields *et al.*, 2019).

Receptores señuelo

Existen varias moléculas de esta familia que actúan como receptores señuelo. Estos receptores no presentan el dominio intracelular denominado TIR, de modo que al unirse a su citoquina específica no se produce la señalización. Los receptores señuelo actúan como inhibidores de la respuesta y compiten con los receptores primarios por la captura de interleucinas (Garlanda *et al.*, 2014; Fields *et al.*, 2019).

Un ejemplo de este tipo de receptores es el receptor IL-1RII, que se une específicamente a IL-1 α , IL-1 β e IL-1Ra secuestrándolas e impidiendo el inicio de la vía de señalización (Fields *et al.*, 2019).



SEÑALIZACIÓN

La vía inflamatoria activada por IL-1

La subfamilia IL-1 está asociada con los procesos de la inflamación aguda y crónica. Incluye dos citoquinas estrechamente relacionadas que son productos de diferentes genes: IL-1 α e IL-1 β . Estas dos IL se unen al mismo receptor (IL-1R1) y tienen propiedades biológicas similares. Ambos productos se sintetizan como polipéptidos precursores, pero sólo la IL-1 β requiere proteólisis para su activación, llevada a cabo por la enzima caspasa-1 (Acuner Ozbabacan *et al.*, 2014).

El precursor de IL-1 α tiene un tamaño de 31 kDa y no presenta un péptido señal que lo dirija hacia el retículo por lo que es sintetizado en el citosol y escindido en su región N-terminal por proteasas citosólicas de cisteínas dependiente de Ca²⁺, como la calpaína, asociada a la membrana celular, dando lugar a la IL-1 α madura de 18 kDa. La entrada del ion Ca²⁺ al citosol, desencadena la secreción de la IL-1 α ya procesada, se transloca al núcleo y actúa como factor de transcripción (Garlanda *et al.*, 2014; Netea *et al.*, 2015). A diferencia de la IL-1 β , IL-1 α ya se encuentra activa en su forma precursora y actúa como una alarma al provocar la cascada de señalización al unirse al receptor IL-1R1 (Fields *et al.*, 2019). El precursor también se puede liberar tras un proceso de muerte celular y unirse al receptor de IL-1 (IL-1R1). También se ha descrito que el precursor puede actuar como factor de transcripción (Acuner Ozbabacan *et al.*, 2014; Netea *et al.*, 2015).

Muchas células como monocitos, linfocitos B, fibroblastos o las células epiteliales de las barreras mucosas, presentan IL-1 α activa de forma espontánea. La IL-1 α presenta un papel importante en la inflamación estéril³ ya que se libera a partir de células necróticas

³ Inflamación que ha surgido como consecuencia de un daño tisular, en ausencia de un agente infeccioso que desencadene el proceso de inflamación (Nakamura y Shichita, 2019). Las células dañadas liberan moléculas denominadas DAMP (Damage-associated molecular patterns) que activan la inflamación estéril.



y se une a los receptores de la IL-1 presentes en la membrana de los macrófagos y a otras células cercanas (Netea *et al.*, 2015).

La IL-1 β es una citoquina con gran poder inflamatorio que es generada principalmente por células hematopoyéticas como monocitos, macrófagos y células dendríticas, aunque existen algunas células como los linfocitos B y las células NK que pueden secretarla en pequeñas cantidades (Netea *et al.*, 2015). El procesamiento de la IL-1 β se puede llevar a cabo mediante diferentes mecanismos, incluyendo la activación de la caspasa-1 por parte de los inflamasomas. Los inflamasomas son complejos proteicos localizados en el citoplasma de las células, que actúan como sensores de señales de daño celular y son mediadores del desarrollo de la inflamación. Están relacionados con los receptores del reconocimiento de patrones (PPR) que participan en la respuesta inmune innata identificando moléculas asociadas a patógenos. Uno de los inflamasomas más estudiados es NLRP3, que es activado por infecciones bacterianas, virales y fúngicas así como por la inflamación estéril producida por DAMP y otros factores (Swanson *et al.*, 2019). La activación de este inflamasoma lleva a la liberación de IL-1 β e IL-18 produciendo fiebre y una respuesta inflamatoria aguda. El potente papel inflamatorio de IL-1 β se manifiesta en enfermedades, como el síndrome autoinflamatorio del resfriado familiar, que están específicamente asociadas con la producción y activación desregulada de IL-1 β (Acuner Ozbabacan *et al.*, 2014; Netea *et al.*, 2015).

La vía de señalización activada por IL-1 β

La señalización típica se inicia cuando una interleucina (como IL-1 β) se une al dominio de tipo inmunoglobulina 1 del receptor IL-1R. Esta unión permite el reclutamiento del correceptor IL-1RAcP necesario para la activación de esta vía (Figura 3, C). Sin embargo, si IL-1 β se une a un receptor señuelo como IL-1RII no se activa la vía, aunque el correceptor IL-1RAcP sea reclutado (Figura 3, D). La unión de la citoquina antagonista IL-1Ra al receptor IL-1R1 impide el reclutamiento de la subunidad IL-1RAcP y por tanto tampoco se activa esta vía mediada por IL-1 (Figura 3, E) (Martin y Wesche, 2002; Fields *et al.*, 2019).

IL-33 también es una interleucina que pertenece a la subfamilia de la IL-1 que se une al receptor IL-1R3 (ST2) (Figura 5). El receptor ST2 tiene la estructura típica de los receptores de esta familia, pero puede aparecer también como una forma soluble en la que solamente se expresa el dominio extracelular formado por los tres dominios Ig. Cuando aparece la forma soluble actúa como un receptor señuelo ya que se une a IL-33 e impide que se una al receptor ST2 no soluble de modo que la vía no se activa (Wang *et al.*, 2018; Fields *et al.*, 2019).

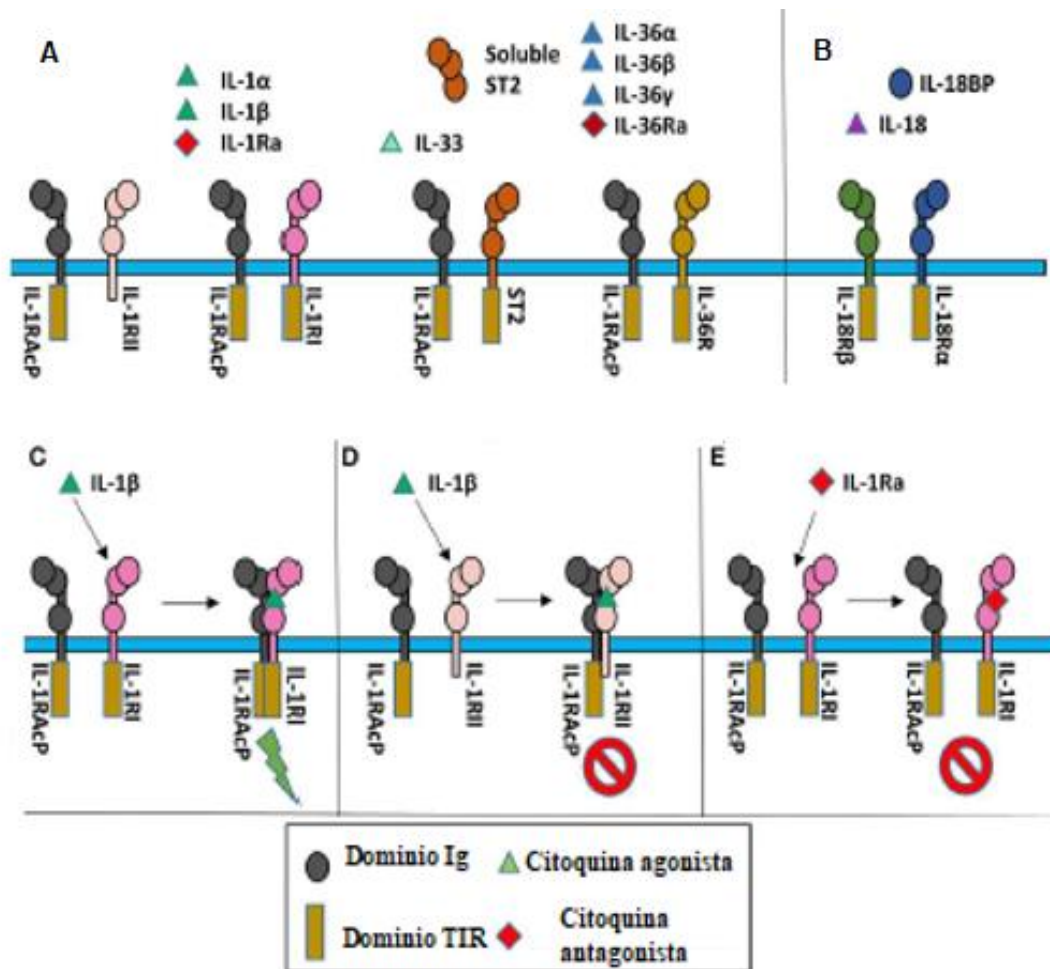


Figura 3: Representación de las interacciones entre las citoquinas pertenecientes a la familia de la IL-1. En la imagen se observan la unión de las citoquinas, ya sean agonistas o antagonistas, con su receptor de membrana para poder llevar a cabo la unión de correceptores, en el caso que la citoquina sea agonista, para iniciar la respuesta o el bloqueo de la unión de dichos correceptores si la citoquina es antagonista. Modificado de Fields *et al.*, 2019.

El dímero formado por IL-1R1 y su correceptor IL-1RAcP forma un complejo de anclaje que permite el reclutamiento de MyD88 y Tollip⁴ en los dominios TIR generando un gran complejo asociado a la membrana plasmática (Figura 4). MyD88 y Tollip se asocian entre sí por sus dominios de muerte formando un dímero. Los dominios de muerte de MyD88 permiten reclutar una serie de quinasas de serina y

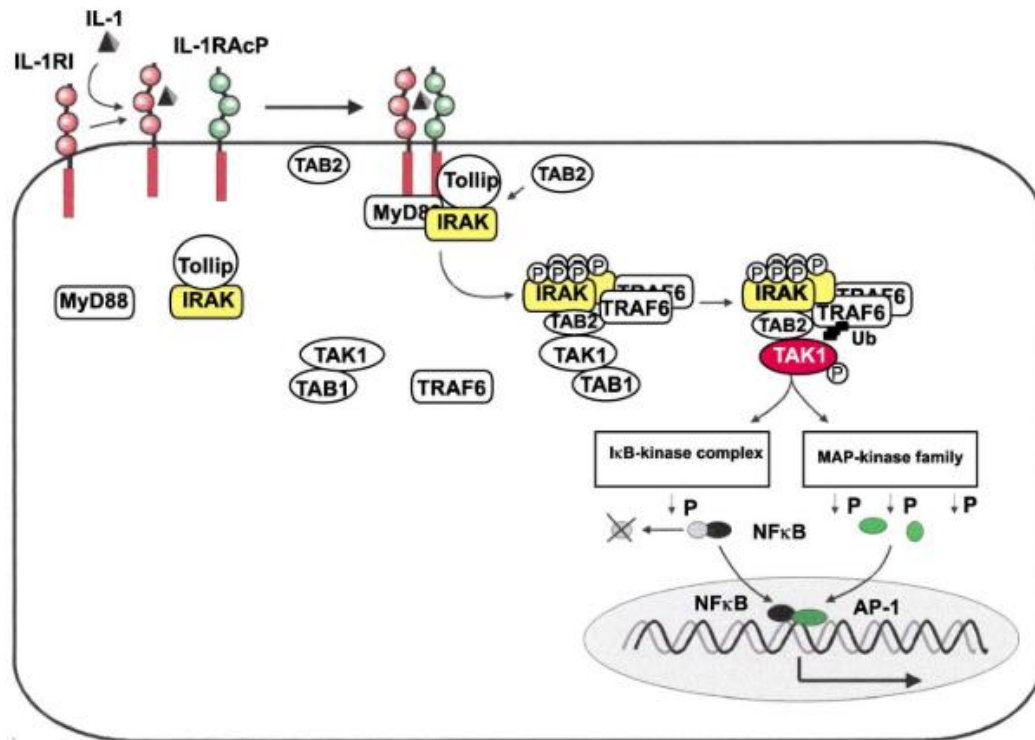


Figura 4: Representación de la vía de señalización activada por la IL-1 β . En la figura se observa paso a paso la participación de las diferentes moléculas integrantes de la vía para obtener la activación de las vías NF- κ B y MAPK (Martin y Wesche, 2002).

⁴ Tollip: es una proteína adaptadora localizada en los dominios intracelulares de los receptores tipo toll-like y de los receptores de la familia de la IL-1, compuesta por dos dominios conservados que incluyen un dominio de unión al objetivo N-terminal de Myb1 (Tom1) (TBD) y un dominio central conservado 2 (C2). Además, presenta un acoplamiento C-terminal de ubiquitina al dominio de degradación del retículo endoplásmico (CUE) (Jianjun *et al.*, 2019).



teonina denominadas IRAK (Interleukin-1 receptor-associated kinases) al complejo de anclaje.

La primera que se asocia es IRAK-4, la cual puede reclutar IRAK-2 a través del dominio de muerte y posiblemente IRAK-1 formándose un gran complejo MyD88/IRAK4/IRAK1 (“Myddosome”). Este complejo promueve la dimerización, trans-autofosforilación y activación de IRAK4 que a su vez fosforila a IRAK1 permitiendo su activación inicial y su autofosforilación para aumente su actividad quinasa. Si la vía IL-1 no está activada, la molécula Tollip retiene a la molécula IRAK-1 mediante la unión de ambas moléculas a través de dominios de muerte. Esta unión provoca que se impida la dimerización IRAK-1/MyD88, de tal manera que IRAK-1 se libera del complejo del receptor (Martin y Wesche, 2002; Acuner Ozbabacan *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2017)

La liberación de IRAK-1 fosforilado al citoplasma permite su unión a moléculas adaptadoras denominadas TRAF6 (TNF Receptor Associated Factor 6) y TAB2 (TGF-beta-activated kinase 2). La unión de IRAK-1 a TAB2 hace que este último reclute un complejo proteico formado por las moléculas TAK1 y TAB1 que permite que TRAF6 pueda actuar como una ligasa 3 de ubiquitinas y autopoliubiquitinarse lo que facilita la activación completa de TAK1 (Martin y Wesche, 2002; Rhyasen y Starczynowski, 2015). En estas condiciones, TAK1 fosforila I κ B, que previamente ha sido activada por autofosforilación y luego, a su vez, fosforila a I κ B-quinasa β (IKK β), activando así a la vía de la NF- κ B, así como p38 y c-Jun N-terminal quinasa (JNK), que normalmente no está fosforilada por MKK6 (MAP quinasa quinasa) (Martin y Wesche, 2002).

Una vez se han activado todas las moléculas, IRAK-1 podrá llevar a cabo la activación de la vía NF- κ B (Liu *et al.*, 2017) y la vía MAP-quinasa como se muestra en la Figura 4.

La vía inflamatoria activada por IL-18

La interleucina IL-18, conocida inicialmente como factor inductor del interferón gamma, presenta una acción proinflamatoria y es secretadas por células dendríticas, macrófagos, células cerebrales y mesenquimales, induciendo la activación de células implicadas en el sistema inmunitario adaptativo como las células NK (natural killer) y



los linfocitos T. Presenta una estructura similar a la IL-1 β y se une al dímero formado por IL-18R α e IL-18R β . Para ello, se une inicialmente a IL-18R β que actúa como correceptor (Netea *et al.*, 2015).

La IL-18 es una citoquina con múltiples funciones encargada de la regulación de la respuesta inmunitaria tanto innata como adaptativa. Esta interleucina juega un importante papel en la inducción de interferón γ (IFN- γ) y la respuesta de las células T_h1 (T helper), responsable de la activación de macrófagos, activación de las células B y de la estimulación de la producción y opsonización de los anticuerpos de isotipo G, que requiere la actividad sinérgica de otras interleucinas como IL-12 o IL-15. Sin embargo, en ausencia de IL-12 e IL-15, IL-18 induce la respuesta T_h2, caracterizada por la activación de eosinófilos, de las células B para producir anticuerpos IgE y producir cambios en los isotipos neutralizantes. IL-18 también juega un papel inmunorregulador importante en las respuestas llevadas a cabo por las células NK, provocando un aumento en la producción de INF- γ . (Netea *et al.*, 2015; Fields *et al.*, 2019).

El receptor de IL-18 se expresa constitutivamente en varios tipos de células, tales como macrófagos, células de Kupffer, queratinocitos, osteoblastos, células de la corteza suprarrenal, células epiteliales intestinales, células microgliales, fibroblastos sinoviales, células NK, así como linfocitos B y T (Wawrocki *et al.*, 2016). La IL-18 se produce como un precursor inactivo de 24 kDa (pro IL-18) que carece de péptido señal para la secreción como ocurre en otras interleucinas. La caspasa 1, una proteasa de cisteínas intracelular escinde dicho precursor en una molécula madura activa de 17200 Da. La activación de la caspasa 1 también da como resultado un programa de muerte celular denominado piroptosis, que induce poros en la membrana plasmática permitiendo la liberación de IL-1 β e IL-18 maduras (Fields *et al.*, 2019).

Las proteínas IL-18 e IL-1 presentan estructuras homólogas y comparten la misma vía de transducción de la señal. Tienen gran similitud de sus estructuras tridimensionales, pero solamente presentan un 15% de homología en su cadena de aminoácidos. Ambas son multifuncionales y son activadas por caspasa-1. Dadas las semejanzas y relaciones que presentan ambas interleucinas con los diferentes miembros de la familia IL-1, se ha sugerido que IL-1 α , IL-1 β e IL-18 podrían agruparse en una sola subfamilia, de hecho,

inicialmente la IL-18 fue denominada IL-1 γ (Netea *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2018; Fields *et al.*, 2019).

El receptor de la IL-18 (IL-18R) está formado por un componente inducible, IL-18R α , al que se une a un correceptor denominado IL-18R β (Figura 5). La interleucina IL-18 se une con muy baja afinidad a su único receptor específico primario IL-18R α , pero la presencia del correceptor IL-18R β aumenta dicha afinidad, ya que actúa de la misma manera que IL-1RAcP en la vía de señalización de las IL-1. El receptor de IL-18 contiene varios dominios extracelulares que pueden ser escindidos. Cuando esto ocurre, uno de ellos denominado IL-18BP y perteneciente a la superfamilia Ig se une a IL-18 impidiendo que se una al receptor, inhibiendo así el inicio de la vía (Kaplanski, 2018; Fields *et al.*, 2019). Este mecanismo de inhibición es similar al que ocurre en la vía IL-1 β .

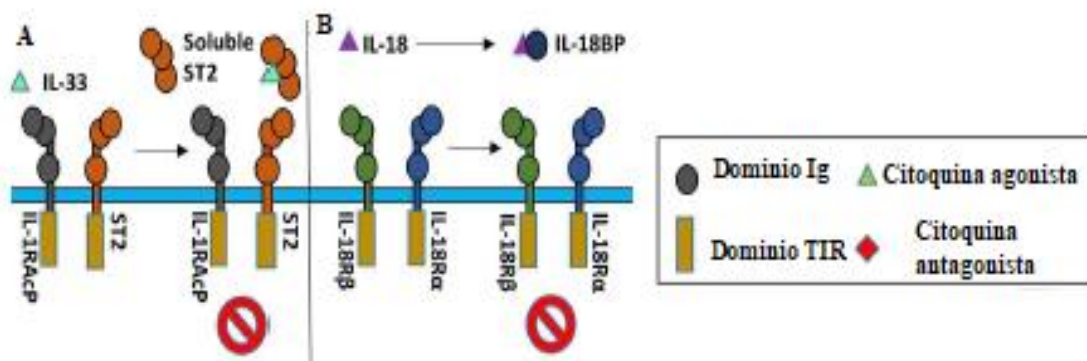


Figura 5: Representación de las interacciones entre las citoquinas pertenecientes a la subfamilia de la IL-18 y de la IL-33. Se observa a la derecha de la figura cómo se lleva a cabo la inhibición de la señal al unirse la citoquina con un dominio citoplasmático escindido del receptor (IL-18BP). A la izquierda se observa la inhibición de la respuesta al unirse la IL-33 con el dominio soluble del receptor ST2 (Modificado de Fields *et al.*, 2019).

El bloqueo que genera la unión de IL-18BP disminuye la producción de IFN- γ y otras citoquinas proinflamatorias y reduce las respuestas autoinmunitarias a las infecciones (Wawrocki *et al.*, 2016).

Además, ambas moléculas receptoras presentan en su citosol un dominio común, el dominio TIR y como ocurre en la vía de señalización de la IL-1, tras la estimulación del receptor IL-18R por parte de IL-18, se forma un heterodímero entre IL-18R α y IL-18R β , que media la transducción de señal intracelular, mediante la unión de los dominios TIR de ambas moléculas y provocan la interacción con MyD88, a través de dicho dominio. Su activación, provoca una cascada de reacciones que desencadenan la activación de las moléculas IRAK, TRAF6, TAB2 con el fin de conseguir la activación del factor nuclear NF- κ B y de la quinasa de proteínas activada por mitógeno, denominada quinasa MAP (Fields *et al.*, 2019) (Figura 6).

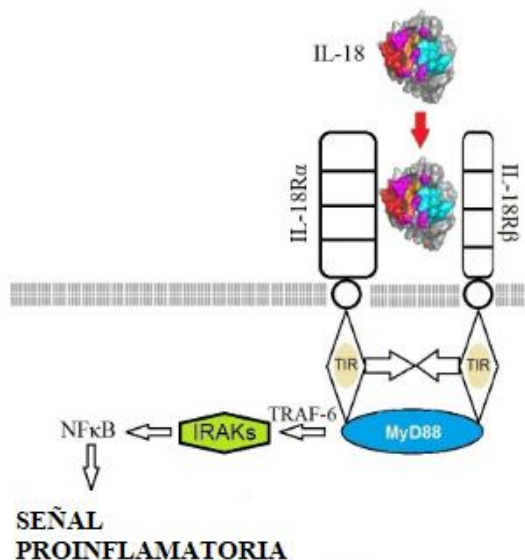


Figura 6: Representación de la vía de transducción de señal de la IL-18. En la figura se muestra cómo la IL-18 interacciona con su receptor específico, a través de la unión a su componente inducible (IL-18 α) y a su correceptor (IL-18R β). Dicha unión desencadena una cascada de señalización a través de los dominios TIR de ambos receptores activando así a las moléculas de señalización MyD88, TRAF6, IRAK, con el fin de activar la vía de señalización NF- κ B que tiene como objetivo controlar la transcripción de genes responsables de la respuesta inmunitaria Modificado de Wawrocki *et al.*, 2016.

La actividad biológica de la citoquina IL-18 está estrechamente regulada por varios mecanismos diferentes. En primer lugar, debe regularse la expresión de su porción biológicamente activa para que pueda ser escindida por caspasa-1 y activarse. Sin embargo, se puede generar IL-18 biológicamente activa por mecanismos en los que no interviene la caspasa-1, como por ejemplo mediante escisión por proteinasa 3. Otro mecanismo de regulación es el secuestro de IL-18 activa por IL-18BP para evitar la activación de la vía. Además, la citoquina IL-18 actúa en forma sinérgica con otras citoquinas como IL-12 e IL-15. Otro aspecto regulador depende del tipo celular en que se expresa IL-18R. La activación de las células productoras de la citoquina IL-18 viene dada por la presencia de la propia IL-18 (Volin y Koch, 2011). La IL-18 también estimula la vía de señalización empleada por la IL-1 para activar NF- κ B e inducir a los mediadores inflamatorios a realizar su respuesta (Kaplanski, 2018)



La vía de señalización activada por IL-18 afecta a diferentes respuestas inmunes provocando la estimulación de la producción del interferón IFN- γ (Wawrocki *et al.*, 2016). Su administración exógena induce reacciones inflamatorias exageradas que son perjudiciales para el paciente debido a su potente capacidad inductora de IFN- γ . Este exceso de reacción puede producir lesiones multiorgánicas e incluso ser letal (Kaplanski, 2018).

La vía de señalización NF- κ B.

La familia de proteínas NF- κ B incluye factores de transcripción inducibles que controlan gran cantidad de genes responsables de las respuestas inmunitarias. Esta familia está compuesta por cinco miembros con características estructurales similares: NF- κ B1 (p50), NF- κ B2, RelA (p65), RelB y c-Rel, que median la transcripción de genes que presentan elementos de respuesta específicos en su ADN (Liu *et al.*, 2017)

Cuando la vía NF- κ B no está activada, las proteínas NF- κ B se encuentran secuestradas en el citoplasma por una familia de proteínas inhibitoras pertenecientes a la familia I κ B. Sin embargo, la familia I κ B no es la única familia de proteínas con funciones inhibitorias de las proteínas NF- κ B, sino que las proteínas precursoras de todos los miembros de la familia NF- κ B, NF- κ B1, NF- κ B2, RelA, RelB y c-Rel; presentan funciones inhibitorias (Lawrence, 2010; Liu *et al.*, 2017). La activación de esta vía de señalización implica la ubiquitinación del inhibidor, seguido de su degradación, provocando así la liberación del factor de transcripción activo (Li y Qin., 2005).

La vía NF- κ B permite que las células respondan a diferentes señales de estrés activando de forma inmediata e intensa la transcripción génica. Además, NF- κ B promueve la expresión de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y mediadores secundarios de la respuesta inflamatoria. El factor de transcripción NF- κ B se activa rápidamente en las células pertenecientes al sistema inmune en respuesta a infecciones bacterianas y virales (Lawrence, 2010).

A través la vía NF- κ B, las citoquinas procedentes de la familia de la IL-1 inducen la expresión de las citoquinas IL-6 y TNF- α , así como de mediadores inflamatorios, en varios tipos celulares. Además, esta vía presenta un sistema de autorregulación a través de la inducción de IL-1R α soluble e IL-10, como se ha indicado previamente. Uno de

los efectos de la IL-1 es la inducción de fiebre, es decir, actúa como un pirógeno endógeno. La IL-1 no solamente presenta acciones proinflamatorias, sino que también actúa en condiciones fisiológicas, regulando, por ejemplo, la actividad de las neuronas piramidales hipocampales, aunque su actividad es muy baja (Li y Qin., 2005).

La vía de la NF- κ B se activa en algunas células del sistema inmunitario. Los componentes de las paredes celulares bacterianas, esencialmente el lipopolisacárido (LPS) (Figura 7), se unen específicamente a los receptores tipo Toll (TLR) en su superficie celular. La unión del ligando al TLR induce el ensamblaje de un complejo multiproteico en el citosol de la célula, muy cerca de la membrana plasmática que desencadena la activación del factor de transcripción NF- κ B (Murshid *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2017).

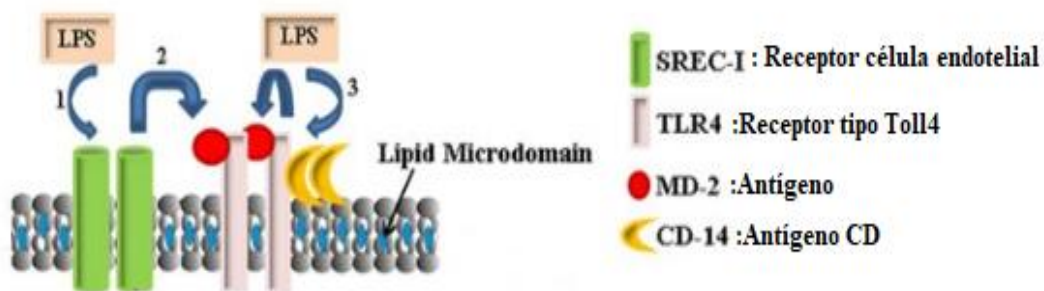


Figura 7: Proceso de interacción del lipopolisacárido (LPS) al receptor de la célula endotelial (SREC-I) (1). Esta unión genera el reclutamiento del complejo LPS-SREC-I al receptor de tipo toll 4 (TLR4) a través de los microdominios lipídicos de TLR4 (2). Tras estas interacciones se produce la activación de las vías de señalización para llegar a la activación de las vías NF- κ B y MAPK (3). Modificado de Murshid *et al.*, 2015.

El factor de transcripción NF- κ B presenta más de una ruta de señalización. La más conocida se denomina vía canónica (clásica) pero existe una ruta no canónica (Liu *et al.*, 2017).

La vía de señalización canónica (Figura 8) es inducida por citoquinas proinflamatorias a través por ejemplo de la vía IL-1 y también por agentes inflamatorios como el LPS que actúan sobre TLR. En estado de reposo, en el citosol aparece un complejo citosólico formado la quinasa de I- κ B (IKK α , IKK β , IKK γ /NEMO) porque su sustrato es I- κ B. IKK aparece asociada a través de NEMO a cadenas de poliubiquitina (poliK63) y es activada por TAK-1, una quinasa que aparece asociada a cadenas de poliubiquitina

(poliK63) por TAB2. La proteína I- κ B formada tres subunidades ($I\kappa B\alpha$, $I\kappa B\beta$, $I\kappa B\epsilon$) retiene NF- κ B en el citosol.

La activación de la vía NF- κ B puede ser mediada por diferentes estímulos. En este sentido, la estimulación de las células por parte de agentes infecciosos que actúan sobre los TLR, la activación por IL-1 o activación de la vía proinflamatoria mediada por TNF- α , promueven la formación de dímeros y complejos asociados a los mismos (“Myddosome”) que son poliubiquitinizados por TRAF6 formando cadenas de poliubiquitina unidos en la lisina 63 (poliK63). Estas cadenas actúan como regiones de anclaje a los que se unen proteínas como TAB2 que está asociada a TAK1 e IKK que se une a la cadena de poliubiquitinas a través de NEMO y permite que TAK1 e IKK se dispongan próximas (Collins *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2017).

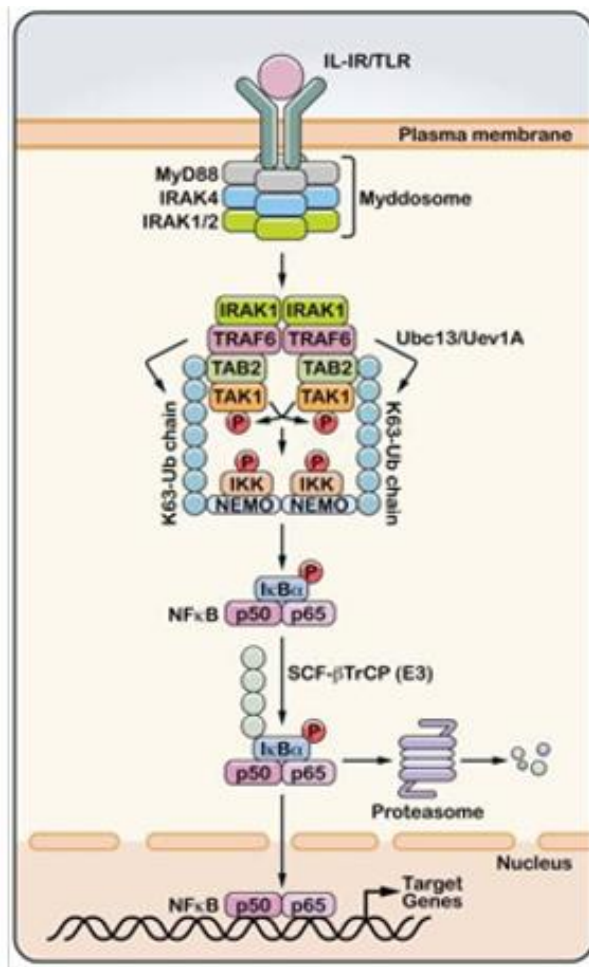


Figura 8: Representación de la activación de la vía NF- κ B en las vías IL-1R / TLR.

La estimulación del receptor de interleucina-1 (IL-1R) o uno de los receptores Toll-like (TLR) induce la dimerización del receptor y posterior reclutamiento del Myddosoma, formado por MyD88, IRAK4, IRAK1 (o IRAK2). IRAK1 es fosforilado por IRAK4 y luego se asocia y activa la ligasa 3 de ubiquitina TRAF6. TRAF6 junto con el complejo ubiquitina E2, compuesto por Ubc13 y Uev1A, cataliza la síntesis de cadenas de poliubiquitina unidas a K63 que se conjugan con otras proteínas o no se anclan. Las cadenas de poliubiquitina K63 no ancladas se unen a la subunidad TAB2 del complejo de quinasa TAK1, promoviendo la autofosforilación y activación de TAK1. Las cadenas de poliubiquitina también se unen a NEMO para reclutar el complejo IKK, lo que facilita la fosforilación de IKK β por TAK1. Luego, IKK se activa para fosforilar $I\kappa B\alpha$, que es poliubiquitinado por el complejo de ubiquitina ligasa SCF- β TrCP y degradado por el proteasoma 26S. NF- κ B se transloca al núcleo para activar la expresión de muchos genes diana (Chen, 2012).

La unión a la cadena de poliubiquitinas promueve la activación, debido a la autofosforilación de TAK1, la cual fosforila la subunidad IKK β situada en su

proximidad debido a su anclaje a las cadenas de poliubiquitina. IKK β es una quinasa que fosforila las serinas 32 y 36 en la zona N-terminal de I κ B α (Collins *et al.*, 2016).

Estas fosforilaciones permiten la unión de la ligasa E3 de ubiquitinas SCF (Skp1–cullin 1–F-box protein), a las serinas fosforiladas que realizan la poliubiquitinación de I κ B α , marcándola para su degradación por el proteasoma 26S de manera muy rápida. I κ B α actúa como una proteína andamio que retiene las subunidades p65 y p50 que constituyen el heterodímero de la NF- κ B. Estas subunidades comparten una región de homología en sus extremos N, necesaria para su dimerización y unión al ADN. En las células que no sufren estrés ni responden a signos de infección, NF- κ B está secuestrado por la unión directa a un inhibidor I κ B α y permanece en estado inactivo en el citosol. Una sola molécula de I κ B α se une a los dominios N-terminales emparejados de las subunidades p50-p65, enmascarando así sus señales de localización nuclear (Yu *et al.*,

2009; Liu *et al.*, 2017).

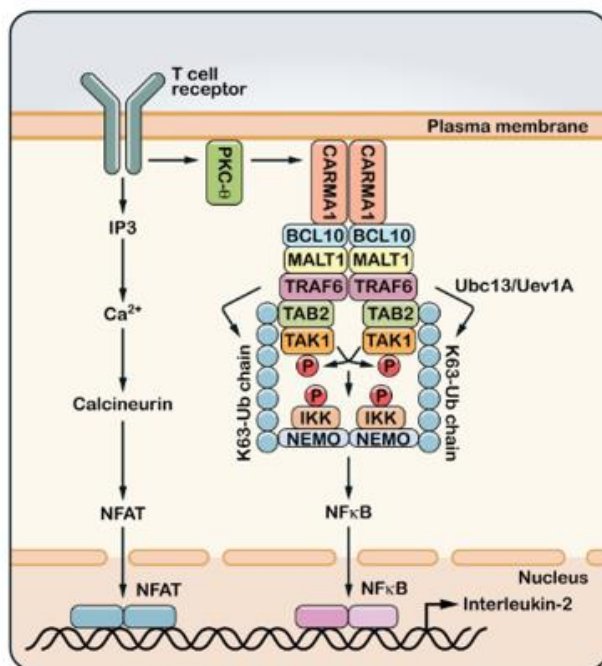


Figura 9: Ubiquitinación y activación de células T. Al comprometer los péptidos unidos al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), los receptores de células T (TCR) desencadenan una cascada de eventos de fosforilación de tirosina que conducen a la activación de la proteína quinasa C- θ (PKC θ) (Chen, 2012).

La proteína p50 de la familia de la NF- κ B es sintetizada a partir del precursor p105 que sufre un proceso de maduración para dar lugar a p50. Esta proteína carece de dominio de transactivación y sólo puede traslocarse al núcleo. Los homodímeros o heterodímeros p50 activados pueden traslocarse al núcleo mediante su secuencia de localización nuclear (NLS) en el extremo C-terminal y unirse a la región promotora de sus genes diana (Yu *et al.*, 2009). El factor de transcripción p65 se mantiene unido a p50 formando un complejo heterodimérico p65-p50, que una vez activado hace que



NF- κ B se libera en el citoplasma y se transloquea al núcleo, donde actúa como un factor de transcripción uniéndose a la región promotora de un gran número de genes, incluyendo los que regulan la expresión de quimioquinas, citoquinas, moléculas de adhesión, respuestas inflamatorias y supervivencia celular (Lawrence, 2010; Chen, 2012; Liu *et al.*, 2017).

En las células que presentan formas mutantes de I κ B α , en que las serinas 32 y 36 se han sustituido por alaninas, no se puede llevar a cabo la fosforilación y NF- κ B está permanentemente inactivo. Esto demuestra que la fosforilación de I- κ B α es esencial para que se produzca la activación de la vía de la NF- κ B.

La activación de NF- κ B se produce por proteólisis de la proteína I κ B α que la retiene en el citosol. Sin embargo, esta activación no es permanente y existen rutas de retroalimentación negativa capaces de bloquear la vía NF- κ B. En este sentido, NF- κ B promueve la transcripción de I κ B α , de modo que los niveles de dicha proteína van aumentando y uniéndose al NF- κ B activo en el núcleo, devolviéndolo al citosol y bloqueando su acción (Lawrence, 2010; Liu *et al.*, 2017).

En muchas células del sistema inmunitario, la activación de la vía NF- κ B estimula la transcripción de gran cantidad de genes como hemos mencionado, incluyendo los que codifican citoquinas y quimiocinas que atraen a otras células inmunes y fibroblastos a los sitios donde se ha producido la infección. Además, promueve la expresión de proteínas receptoras que permiten la migración de los neutrófilos a través de los epitelios vasculares en las zonas de tejido afectado, donde liberarán mediadores de la inflamación, contribuyendo a la contribuyen a la reacción inflamatoria y al reclutamiento de otras células del sistema inmune al sitio de la infección. La vía NF- κ B también promueve la expresión de varias proteínas antiapoptóticas que previenen la muerte celular y la expresión de iNOS (sintasa inducible del óxido nítrico) que cataliza la formación de óxido nítrico que es tóxico para las células bacterianas causantes de la infección (Lawrence, 2010).

Se ha descrito una activación atípica (Figura 10, B) en la que el estrés genotóxico lleva a la translocación de NEMO al núcleo donde es sumoilado y después poliubiquitinado. Este proceso ocurre cuando existen mutaciones en el gen ATM (mutated ataxia telangiectasia). ATM y NEMO vuelven al citosol donde activan IKK β , fosforilándolo y permitiendo seguir los pasos de la vía canónica (Hoesel y Schmid, 2013).

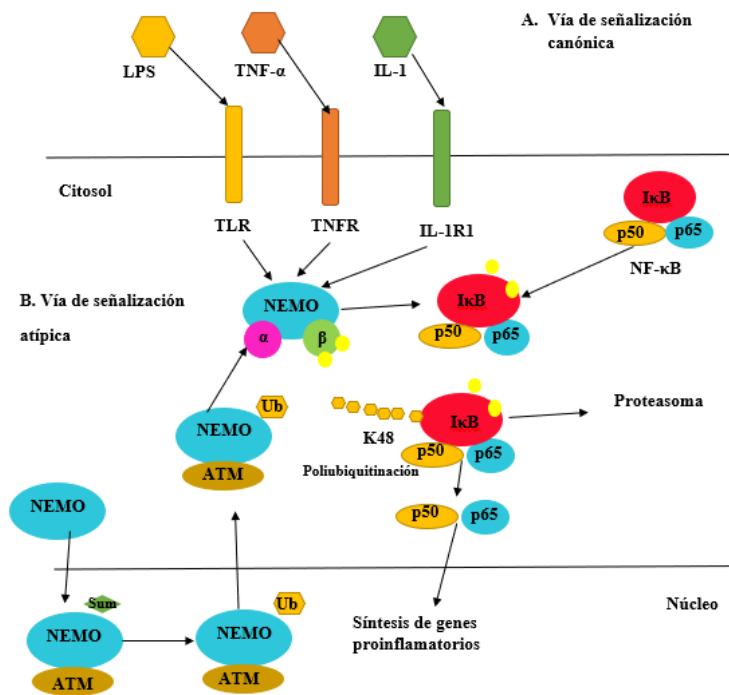


Figura 10: Representación la ruta de señalización canónica y la vía atípica de NF- κ B. En la figura A se observa la vía de señalización canónica en la que se observa la fosforilación y posterior ubiquitinación de I κ B, con la consiguiente liberación de p50/p65 que viajan al núcleo para llevar a cabo la transcripción. En la figura B se indica la vía de señalización atípica que se caracteriza por la sumoilización y posterior ubiquitinación del complejo NEMO/ATM en el núcleo donde viaja al citosol para continuar con la activación de IKK. Modificado de Hoesel y Schmid, 2013.

La activación del complejo p50/p65 mediante el procesamiento inducible del precursor de p52, p100, en lugar de la degradación de I κ B α es una ruta alternativa denominada no canónica (Figura 11). En esta ruta no canónica, p100 inhibe la translocación de la proteína RelB perteneciente a la familia NF- κ B. La proteína p100 presenta en la región C-terminal con dos residuos de serina similares a los sitios de fosforilación que aparecen en I κ B α y que son fosforilados por una quinasa inductora de NF- κ B (NIK) lo que lleva a la poliubiquitinación (polyK48) de p100 promoviendo la degradación su extremo C-terminal en el proteasoma dando lugar a p52 maduro formando el heterodímero RelB-p52 que entra en el núcleo y activa sus genes diana (Figura 11) (Chen, 2012; Liu *et al.*, 2017).

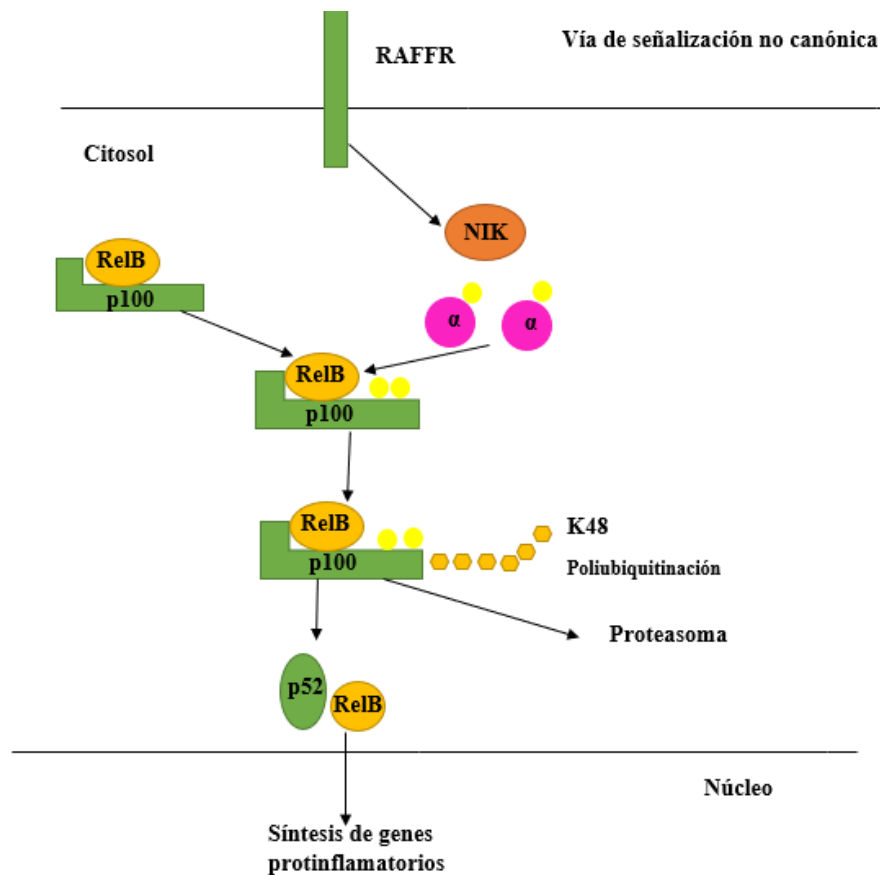


Figura 11: Representación de la ruta no canónica de señalización de NF- κ B. En la figura se observa la activación del factor de activación de células B (RAFFR) que conduce a la activación de IKK α por la quinasa inductora de NF- κ B (NIK). IKK α fosforila p100 en los residuos de serina, provocando la poliubiquitinación de p100 y su posterior procesamiento proteasómico, generando el heterodímero p52-RelB. Este heterodímero puede activar la transcripción de genes diana. Modificado de Hoesel y Schmid, 2013.

La vía no canónica de señalización por NF- κ B regula importantes funciones biológicas como la organogénesis linfoide, la supervivencia y maduración de las células B, la activación de las células dendríticas y el metabolismo óseo (Sun,2011)

Funcionalmente, la vía no canónica de la NF- κ B actúa como un eje de señalización complementario cooperando con la vía canónica en la regulación de funciones del sistema inmune adaptativo (Liu *et al.*, 2017).



CONCLUSIONES

En la concordancia con el material revisado durante la elaboración del trabajo sobre neuroinflamación y la vía de señalización de la IL-1, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El proceso de neuroinflamación es un fenómeno muy complejo que activa diferentes sistemas de respuesta. Las células de la microglía, responsables de la detección de señales anormales en el SNC ponen en marcha un sistema de respuesta inflamatoria mediada por citoquinas proinflamatorias entre las que destacan las interleucinas pertenecientes a la familia de la IL-1 (IL-1 β , IL-18). Estas citoquinas promueven la respuesta inflamatoria a través una vía de señalización (vía IL-1) que da lugar a la expresión de genes implicados en los procesos proinflamatorios activando factores de transcripción como NF- κ B
2. Además, durante los procesos de neuroinflamación, se produce el reclutamiento de células del sistema inmunitario que atraviesan la barrera hematoencefálica y llegan al parénquima neural para eliminar el agente inflamatorio causante de la infección.
3. Los genes proinflamatorios activados por la vía de señalización IL-1 codifican citoquinas proinflamatorias, entre las que destacan IL-1, IL-6 y TNF- α implicadas en la quimiotaxis y activación de distintos tipos celulares del sistema inmunitario, incluyendo macrófagos, neutrófilos y basófilos entre otros, que participan en la respuesta inflamatoria.
4. La vía de señalización IL-1 presenta algunas etapas similares a otras rutas de señalización como las vías mediadas por varios TLR.
5. La vía de señalización más relevante dentro de la vía IL-1 está activada por la IL-1 β . Hasta hace poco, la interleucina 18 se incluía en la subfamilia de la IL-1 como IL-1 γ , pero actualmente se sabe que IL-18 presenta una interacción con receptores específicos distintos.



6. Las citoquinas IL-1 β e IL-18 se diferencian en el tipo de respuesta que activan. IL-1 β favorece el reclutamiento de leucocitos al sitio de infección o de lesión o induce fiebre, a diferencia de IL-18 que activa respuestas Th1 y Th2, estimula la producción de INF γ y activa a las células B que se encargan de la producción de anticuerpos,

7. La activación de la vía de señalización NF- κ B es el paso final de las vías de señalización proinflamatorias activadas por citoquinas pertenecientes a la subfamilia IL-1 (IL-1 o IL-18). Esta vía se activa la transcripción de numerosos genes proinflamatorios claves en los procesos de neuroinflamación.



REFERENCIAS

Acuner Ozbabacan, S. E., Gursoy, A., Nussinov, R. y Keskin, O. (2014) "The structural pathway of interleukin 1 (IL-1) Initiated signaling reveals mechanisms of oncogenic mutations and SNPs in inflammation and cancer", *PLoS Computational Biology*, 10(2), pp. 1-4.

Becher, B., Spath, S. y Goverman, J. (2017) "Cytokine networks in neuroinflammation", *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group, 17(1), pp. 49–59.

Borish, L. C. y Steinke, J. W. (2003) "2. Cytokines and chemokines", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby Inc., pp. 460–475.

Chen, Z. J. (2012) "Ubiquitination in signaling to and activation of IKK", *Bone*, 23(1), pp. 1–17.

Collins, P., Mitxitorena, I. y Carmody, R. (2016) "The ubiquitination of NF- κ B subunits in the control of transcription", *Cells*, 5(2), pp. 1–27.

Daneman, R. y Prat, A. (2015) "The Blood-Brain Barrier", *Developmental Medicine & Child Neurology*, 3(5), pp. 510–514

Deguine, J. y Barton, G. M. (2014) "MyD88: A central player in innate immune signaling", *F1000Prime Reports*, 6, pp. 1–7.

DiSabato, D. J., Quan, N. y Godbout, J. P. (2016) "Neuroinflammation: the devil is in the details", *Journal of Neurochemistry*, 139, pp. 136–153.

Dunn, A. J., Swiergiel, A. H., Zhang, H. y Quan, N. (2006) "Reduced ingestion of sweetened milk induced by interleukin-1 and lipopolysaccharide is associated with induction of cyclooxygenase-2 in brain endothelia", *NeuroImmunoModulation*, 13(2), pp. 96–104.

Ekdahl, C. T., Kokaia, Z. y Lindvall, O. (2009) "Brain inflammation and adult neurogenesis: The dual role of microglia", *Neuroscience*, pp. 1021–1029

Frank-Cannon, T. C., Alto, L. T., McAlpine, F. E. y Tansey, M. G. (2009) "Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases?", *Molecular Neurodegeneration*, 4(1), pp. 5-18.

Fields, J. K., Günther, S. y Sundberg, E. J. (2019) "Structural basis of IL-1 family cytokine signaling", *Frontiers in Immunology*, 10, pp. 1–20.

Fisman, E. Z., Motro, M. and Tenenbaum, A. (2003) "Cardiovascular diabetology in the core of a novel interleukins classification: The bad, the good and the loof", *Cardiovascular Diabetology*, 2, pp. 1–10.

Fougère, B., Boulanger, E., Nourhashémi, F., Guyonnet, S. y Cesari, M. (2017) "Chronic inflammation: Accelerator of biological aging", *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 72(9), pp. 1218–1225.

Garlanda, Cecilia; Dinarello, Charles A. y Mantovani, A. (2014) "The interleukin-1 family: back to the future", *Immunity*, 39(6), pp. 1003–1018.

Ginhoux, F., Greter, M., Leboeuf, M., Nandi, S., See, P., Gokhan, S., Mehler, M. F., Conway, S. J., Ng, L. G., Stanley, E. R., Samokhvalov, I. M. y Merad, M. (2010) "Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages", *Science*, 330(6005), pp. 841–845.



- Gong, T., Liu, L., Jiang, W. y Zhou, R. (2019) "DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases", *Nature Reviews Immunology*. Springer US, 20, pp. 95–112.
- Hoesel, B. y Schmid, J. A. (2013) "The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer", *Molecular Cancer*, 12(1), pp. 1–15.
- Jianjun, Feng., Peng, Lin., Yilei, Wang y Ziping, Zhang. (2019) "Molecular characterization, expression patterns, and functional analysis of toll-interacting protein (Tollip) in Japanese eel *Anguilla japonica*" *Fish Shellfish Immunol*, 90, pp.52-64.
- Kaplanski, G. (2018) "18: Biological properties and role in disease pathogenesis", *Immunological Reviews*, 4, pp. 138–153.
- Lawrence, T. (2010) "The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation", *Revista Mexicana de Neurociencia*, 11(2), pp. 128–135.
- Li, X. y Qin, J. (2005) "Modulation of Toll-interleukin 1 receptor mediated signaling", *Journal of Molecular Medicine*, 83(4), pp. 258–266.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D. y Sun, S. C. (2017) "NF- κ B signaling in inflammation", *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2, pp. 1–9.
- Lord K, A., Hoffman-Liebermann B. y Liebermann D, A. (1990) "Complexity of the immediate early response of myeloid cells to terminal differentiation and growth arrest includes ICAM-1, Jun-B and histone variants" *Oncogene*. 5(3), pp.387-396.
- Martin, M. U. y Wesche, H. (2002) "Summary and comparison of the signaling mechanisms of the Toll/interleukin-1 receptor family", *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, 1592(3), pp. 265–280.
- Murshid, A., Gong, J., Prince, T., Borges, T. J. y Calderwood, S. K. (2015) "Scavenger receptor SREC-I mediated entry of TLR4 into lipid microdomains and triggered inflammatory cytokine release in RAW 2647 cells upon LPS activation", *PLoS ONE*, 10(4), pp. 1-24.
- Nakamura, K. y Shichita, T. (2019) "Cellular and molecular mechanisms of sterile inflammation in ischaemic stroke", *Journal of Biochemistry*, 165(6), pp. 459–464.
- Netea, M. G., van de Veerdonk, F. L., van der Meer, J. W. M., Dinarello, C. A. y Joosten, L. A. B. (2015) "Inflammasome-Independent Regulation of IL-1-Family Cytokines", *Annual Review of Immunology*, 33(1), pp. 49–77.
- Ozaki, K. y Leonard, W. J. (2002) "Cytokine and cytokine receptor pleiotropy and redundancy", *Journal of Biological Chemistry*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology, pp. 29355–29358.
- Pan, J., Du, M., Cao, Z., Zhang, C., Hao, Y., Zhu, J. y Hong, H. (2020) "miR-146a-5p attenuates IL-1 β -induced IL-6 and IL-1 β expression in a cementoblast-derived cell line", *Oral Diseases*, pp. 0–2.
- Ren, J. L., Pan, J. S., Lu, Y. P., Sun, P. y Han, J. (2009) "Inflammatory signaling and cellular senescence", *Cellular Signalling*, pp. 378–383.
- Rhysen, G. W. y Starczynowski, D. T. (2015) "IRAK signalling in cancer", *British Journal of Cancer*, 112(2), pp. 232–237.
- Schett, G., Elewaut, D., McInnes, I. B., Dayer, J. y Neurath, M. F. (2013) "How cytokine networks fuel inflammation", *Nature medicine*, 19(7), pp. 822–826.
- Sun, S. C. (2011) "Non-canonical NF- κ B signaling pathway", *Cell Research*, 21(1), pp. 71–85.



Swanson, K. V., Deng, M. and Ting, J. P. Y. (2019) "The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics", *Nature Reviews Immunology*, 19(8), pp. 477–489.

Volin, M. V. y Koch, A. E. (2011) "Interleukin-18: A mediator of inflammation and angiogenesis in rheumatoid arthritis", *Journal of Interferon and Cytokine Research*, 31(10), pp. 745–751.

Wang, L., Qiao, Q., Ferrao, R., Shen, C., Hatcher, J. M., Buhrlage, S. J., Gray, N. S. y Wu, H. (2017) "Crystal structure of human IRAK1", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(51), pp. 13507–13512.

Wang, L., Quan, Y., Yue, Y., Heng, X. y Che, F. (2018) "Interleukin-37: A crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy (Review)", *Oncology Letters*, 15(4), pp. 4711–4719.

Wawrocki, S., Druszczynska, M., Kowalewicz-Kulbat, M. y Rudnicka, W. (2016) "Interleukin 18 (IL-18) as a target for immune intervention", *Acta Biochimica Polonica*, 63(1), pp. 59–63.

Yu, Y., Wan, Y. y Huang, C. (2009) "The Biological Functions of NF- κ B1 (p50) and its potential as an anti-cancer target", *Current Cancer Drug Targets*, 9(4), pp. 566–571.

Zhao, L., Qiu, L., Xu, Y., Guo, Y., Li, P., Chen, Z., Guo, H., Wang, S. (2018) "Role of the novel cytokine IL-37 in inflammations and tumors of human reproductive system", *Obstetrics and Gynecology Reports*, 2(3), pp. 1–5.

Firma del alumno:

Marta Rivera Vilorio