

## **BIOMARCADORES DE RESPUESTA INMUNE CELULAR ASOCIADOS CON ENFERMEDADES CRONICAS NO TRANSMISIBLES**

**Engelbert Peña Merlano<sup>1</sup>, Luz Dayana Acosta Redondo<sup>2</sup>, Alvaro Yesid Guzman Padilla<sup>2</sup>, Kenneth David Padilla Ojeda<sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Profesor facultad de ciencias de la salud, programa de Medicina Universidad Simón Bolívar

<sup>2</sup> Estudiantes facultad de ciencias de la salud, programa de Medicina Universidad Simón Bolívar

---

### **Resumen**

La respuesta adaptativa celular tiene como propósito fundamental la generación y liberación de Citocinas, moléculas de naturaleza proteica o glicoproteica que cumplen diversidad de funciones y son potencializadoras de todas las respuestas inmunes, siendo mayormente producidas por Linfocitos TCD4+ de todas las subpoblaciones, resultando más determinantes las generadas por los Th1 y Th2. Las citocinas actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Esta respuesta resulta determinante en un sinnúmero de eventos y complicaciones, no siendo ajenas las enfermedades crónicas no trasmisibles. En el presente trabajo se pretende establecer el patrón de respuesta inmune adaptativa mediante el estudio de los niveles de interleucinas Th1 y Th2 en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y Cáncer para establecer la asociación de estas como Bio-marcadores de respuesta adaptativa celular y propender

por la reducción de los índices de morbilidad y mortalidad en los individuos afectados

### **Abstrac**

The cellular adaptive response has as its fundamental purpose the generation and release of Cytokines, molecules of a protein or glycoprotein nature that fulfill a variety of functions and are potentiators of all immune responses, being mainly produced by TCD4 lymphocytes from all subpopulations, the generated by Th1 and Th2. Cytokines primarily act as regulators of immune and inflammatory responses. This response is decisive in countless events and complications, and non-communicable chronic diseases are not foreign. The present work aims to establish the adaptive immune response pattern by studying the levels of Th1 and Th2 interleukins in patients with chronic non-communicable diseases such as Arterial Hypertension (AHT), Diabetes Mellitus type 2 (DM2) and Cancer in the city. from Barranquilla, Colombia during the period 2019 - 2020, to establish the association of these as Bio-markers of cellular adaptive response and promote the reduction of morbidity and mortality rates in affected individuals.

---

### **Palabras claves**

Linfocitos, citocinas, cáncer, biomarcadores, diabetes tipo 2

---

## **Introducción**

En la actualidad existen pocos estudios encaminados a establecer la relación que existe entre las citocinas producidas por los Linfocitos T helper (Th), más específicamente Th1 y Th2 con las enfermedades crónicas no transmisibles como hipertensión arterial, cáncer y diabetes mellitus tipo 2. Muchos factores pueden influir en la diferenciación de las células Th, incluyendo los perfiles de citoquinas de la "inmunidad natural" que son evocados por diferentes agentes ofensivos, la naturaleza de los péptidos ligantes, así como también la actividad de algunas moléculas co-estimulantes y hormonas secretadas en el microambiente.

Los diferentes papeles que juegan en la protección, la polarización de las respuestas de tipo Th1 y Th2 pueden también ser responsables para diferentes tipos de reacciones inmunológicas en humanos. Las respuestas dominantes Th1 están involucradas en la patogénesis de desórdenes autoinmunes órgano específico, como la enfermedad de Crohn, la úlcera péptica inducida por *Helicobacter pylori*, el rechazo agudo al alotrasplante de riñón y los abortos recurrentes no explicados. En contraste, las respuestas alérgico específicas Th2 predominan en el síndrome de Omenn, la Fibrosis pulmonar idiopática, la esclerosis sistémica progresiva y juegan un papel en la rápida evolución de la infección por VIH a SIDA. El paradigma Th1/Th2 no solamente permite una mejor comprensión de los mecanismos envueltos en la protección, sino también en la patogénesis de muchos desórdenes inmunopáticos. De igual forma provee una base para el desarrollo de nuevos tipos de vacunas contra

agentes infecciosos, así como nuevas estrategias para la terapia de la alergia y las enfermedades autoinmunes

Las señales intracelulares activadas en la respuesta a la inflamación pueden inhibir la señal de la insulina. La pérdida de mediadores o moléculas de señalización inflamatorias previene la resistencia a la insulina. En ausencia de obesidad, una infusión de citocinas inflamatorias o lípidos causa resistencia a la insulina **(1)**

Mientras que las vías proinflamatorias de la diabetes 2 han recibido mucha atención, la parte antiinflamatoria de la ecuación es menos conocida. es claro que la inhibición de la señalización de la insulina es el mecanismo central a través del cual la inflamación y el estrés producen resistencia a la insulina; es probable que otras vías, moléculas y mecanismos alternos involucrados en esta interacción aún no hayan sido descubiertos. **(2)**

Sin embargo, ha ganado soporte en los últimos años el postulado de que las anomalías funcionales y estructurales presentes en el endotelio, el incremento del estrés oxidativo, el remodelado vascular y la presencia de un proceso inflamatorio, pueden anteceder a la HTA y/o contribuir a su patogénesis. En función a ello, la HTA sería la señal de alarma y el inicio de una verdadera cascada, siguiendo a la inflamación y la disfunción endotelial **(8,9)**. En el endotelio disfuncionante, el proceso inflamatorio se inicia con un gradiente de factores de quimiotaxis expresados en formas de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y vascular (VCAM-1) y la aparición de las moléculas de selectinas (E y P) que dan lugar a la adhesión de monocitos a la pared vascular y su trans migración a través del endotelio **(10)**, su extravasación hacia el espacio intersticial y la formación de un conjunto celular constituido por macrófagos, neutrófilos, basófilos, células cebadas y eosinófilos **(11,12)**. Al mismo tiempo, tiene lugar en la superficie endotelial

intravascular, la activación de un estado de adhesividad plaquetaria y la formación de redes de fibrina que configuran un estado protrombótico.

Se agregan a este proceso inflamatorio reacciones de inmunidad innata y de inmunidad adaptativa. En relación con la inmunidad innata, tiene lugar la activación del complemento, la expresión de proteínas de fase aguda y la liberación de citoquinas. La inmunidad adaptativa se encuentra caracterizada por la presencia de memoria inmune antígeno específica contra la lipoproteína oxidada de baja densidad (oxLDL), las proteínas de choque térmico, los linfocitos B y T, la secreción de glicoproteínas y la activación de macrófagos. En todo este proceso, la producción y liberación de angiotensina II (Ang II), juega un papel importante, a través de la activación de los receptores subtipo 1 para Ang II promoviendo el proceso inflamatorio **(13)**.

Además de ser un potente péptido vasoactivo, la Ang II regula el proceso inflamatorio, aumenta la permeabilidad vascular, participa en el reclutamiento de las células inflamatorias y su adhesión al endotelio activado y regula el crecimiento celular y la fibrosis. Asimismo, las especies reactivas al oxígeno (EROs) están implicadas en todas las etapas de la inflamación y activan múltiples moléculas de señalización intracelular y factores de transcripción asociados a las respuestas inflamatorias, como el factor nuclear kappa  $\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), que promueve la transcripción de los genes implicados en la producción de sustancias proinflamatorias produciendo potentes citoquinas en las paredes arteriales, como la IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), amplificando los fenómenos inflamatorios locales, a través de la activación de otras células, como linfocitos, que participan en la cascada inflamatoria con otras interleuquinas como la IL-6. El efecto conjunto es la estimulación de la respuesta inmune local y a distancia, como la producción de proteínas de fase aguda en el hígado como la proteína C reactiva (PCR). El

TNF $\alpha$ , además, es un potente inductor de NF-k $\beta$ , también lo son la interleuquina 6 (IL-6) y la IL-1 $\beta$ , con lo que cierra un círculo de lesión inflamatoria automantenida (14,15).

## **Diabetes**

algunos estudios realizado por diferentes universidades del mundo muestra que la diabetes de tipo 2 (DM2) se clasifica por lo general como un trastorno metabólico, pero un creciente número de investigadores están comenzando a pensar que podría ser una enfermedad del sistema inmune.

Otra importante cuestión es si las diferencias genéticas pueden predisponer a algunos individuos a resistencia a la insulina mediada por inflamación. Varios estudios han indicado asociaciones entre diabetes y polimorfismos en los promotores del TNF $\alpha$  y de interleucina-6 (IL-6). Uno de los polimorfismos genéticos más estudiados en asociación con DM2 es el encontrado en el gen que codifica para PPAR $\gamma$ . Variaciones en la producción de TNF $\alpha$  en la actividad de PPAR $\gamma$  pueden afectar la susceptibilidad a inflamación en obesidad. De manera similar, variaciones genéticas en FABP, JNK, IIK o en las vías de estrés del retículo endoplásmico que modulan la extensión de la inflamación y consecuentemente de resistencia a la insulina pueden definir el riesgo de individuos para desarrollar complicaciones metabólicas por obesidad.

(3)

## **Cáncer**

Por otro lado, las diferentes fuentes bibliográficas que se revisaron relacionado con biomarcadores de respuesta inmune celular en el cáncer se pudo encontrar que, en los últimos años, una gran evidencia se ha acumulado que

sugiere la existencia de una polarización funcional en la respuesta de las células T CD4+ basado en su perfil de secreción de citoquinas. Unas células T ayudantes de tipo 1 (Th1) producen TNF $\alpha$ , IL-2 y factor de necrosis tumoral beta (TNF- $\beta$ ) los cuales activan macrófagos y son responsables de la inmunidad celular mediada por células **(4)**. En contraste unas células T de tipo 2 producen IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13, las cuales son responsables de una fuerte respuesta por anticuerpos e inhiben muchas de las funciones del macrófago **(5)**.

Los tumores de muestran un patrón de citoquinas Th2. predominando la presencia de IL-4 y IL-10 en el 80 % de los tumores. El INF- $\gamma$  fue la citoquina Th1 más frecuentemente expresada. Estos datos indican una expresión diferencial de citoquinas **(6)**. Dominando la expresión de citoquinas Th2 en los tumores. En estos tumores la señal de detección de IL-10 por inmunohistoquímica fue encontrada en células coilocíticas y tumorales **(7)**.

Los datos más relevantes de la primera parte de los estudios se relacionan con la producción de IFN- $\gamma$  y de IL-10. El porcentaje de células productoras de IFN- $\gamma$  era significativamente menor en los pacientes con melanoma, independientemente de su estadio, en relación con los controles. La producción de IL-10 se encontraba significativamente elevada en los pacientes con melanoma en comparación con los donantes sanos. Se observaron unas tendencias a un aumento en la producción de IL-10 en los estadios más avanzados de la enfermedad. La segunda parte de los estudios mostró la existencia de un patrón Th2 o Th0 en las biopsias tanto de melanomas localizados como en las metástasis cutáneas. Por lo que los datos sugieren que los linfocitos activados de los pacientes donantes sanos tienden a exhibir un fenotipo Th1, mientras que en los pacientes con melanoma se observa un aumento en la proporción de linfocitos productores de una citocina

característica del patrón Th2 como es la IL-10, con reconocidas propiedades inmunosupresoras. El análisis del propio tumor apoya estos resultados, ya que el patrón hallado con mayor frecuencia es el Th2

### **Hipertensión arterial (HTA)**

A lo que refiere a la HTA se pudo encontrar unos estudios donde demostraban que el aumento de la respuesta inflamatoria es uno de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el daño a los vasos sanguíneos y por ende en el desarrollo de esta patología.

La IL-6 ha sido considerada como una citoquina proinflamatoria asociada a la HTA y aterosclerosis; esta interleuquina es un elemento de suma importancia en la respuesta inflamatoria de fase aguda. Las señales bioquímicas provenientes de la presencia de IL-6 inician una cascada de señales intracelulares de transcripción en las que participan igualmente otras citoquinas. Las concentraciones plasmáticas de IL-6, pueden elevarse sustancialmente en la HTA, hasta en proporciones de 10 a 50 veces y constituye un factor predictivo de alto riesgo cardiovascular en estrecha relación con las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR) **(16)**. En relación con la interleuquina 10 (IL-10), esta es una citoquina con propiedades antiinflamatorias

En el Boletín Médico de Postgrado. Vol. XXXI N° 3 Julio – Septiembre. Año 2015  
UCLA. Decanato de Ciencias de la Salud. Barquisimeto – Venezuela demostró que fue capaz de inhibir la síntesis de citoquinas proinflamatorias por los linfocitos T y los macrófagos, así como otras funciones inflamatorias de estas células. Es producida principalmente por un subtipo de linfocitos CD4+ (Th2), y también en grandes cantidades por los macrófagos. Fue el primer factor inhibidor de la síntesis de citoquinas identificado **(17)**, pues

actuaba inhibiendo la producción de citoquinas por los linfocitos T, particularmente el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) por las células Th1 6. En ellos, sin embargo, esta inhibición sólo se observaba cuando los macrófagos actuaban como células presentadoras de antígenos. La presencia de esta interleuquina (IL 10) ha sido demostrada en las fases tempranas y avanzadas de lesiones ateroscleróticas humanas, localizada en el citoplasma de los macrófagos, aunque también en las células musculares lisas y en la matriz extracelular **(18)**. En estudios de experimentación en animales se ha observado que los valores bajos de IL-10 favorecen el desarrollo de lesiones ateroscleróticas más extensas y morfológicamente más inestables. Pérez-Fernández y Kaski (2002) **(19)** encontraron la asociación entre los valores de IL-10 al momento del diagnóstico de enfermedad coronaria y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, lo que permite hipotetizar sobre el potencial valor predictivo de ésta. Otros autores han encontrado resultados similares en cuanto a la validez pronóstica de la IL-10 en el momento del diagnóstico de enfermedad coronaria y el posterior desarrollo de insuficiencia cardíaca **(20,21)**. La proteína C reactiva fue la primera proteína de fase aguda descrita y ha demostrado ser un excelente marcador de inflamación **(22)**. Es producida en el hígado y su elevación está mediada por citoquinas como la IL-6 y TNF- $\alpha$ . El uso de la PCR como marcador de inflamación vascular fue inicialmente obstaculizado por la sensibilidad insuficiente de las pruebas existentes para medir concentraciones séricas bajas, por lo cual, fue necesario desarrollar pruebas de alta sensibilidad utilizando el inmunoanálisis (quimioluminiscencia) en 1990, con el cual mediante la caracterización de la proteína y la obtención de anticuerpos específicos, se logró una prueba ultrasensible (hsPCR), la cual ha mejorado sustancialmente la sensibilidad y la reproducibilidad **(23)**. En la prevención primaria, la utilidad de la hsPCR ha sido apoyada por varios estudios

prospectivos epidemiológicos realizados entre individuos sin historia previa de enfermedad cardiovascular a quienes se les midió hsPCR y se encontró que fue un predictor potente de futuros eventos cardiovasculares **(24)**. En el paciente con HTA existe disfunción endotelial, estrés oxidativo, aumento de la respuesta inflamatoria y el desarrollo de un estado proagregante, en todos estos procesos participa una sobreactividad del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), en consecuencia, el empleo de fármacos que bloqueen o interfieren con este sistema deberían beneficiar al paciente tanto disminuyendo la presión arterial como revirtiendo esos procesos fisiopatológicos. En tal sentido, la Ang II juega un papel importante en la historia natural de las enfermedades cardiovasculares por la sobreactivación del SRA que va a mediar la acción tisular promoviendo los fenómenos de remodelado vascular, de agregación plaquetaria, de inflamación y de alteraciones del tono vascular. Es así, como se ha demostrado que el bloqueo del SRAA proporciona beneficios cardiovasculares y renales, a través de los resultados de múltiples estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad coronaria y aterosclerótica y en pacientes con la asociación de HTA y DM2. En general, el uso de los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II por largo tiempo reduce la morbimortalidad del paciente hipertenso. En diferentes ensayos clínicos, se ha mostrado el efecto antiateroesclerótico al reducir la progresión del engrosamiento de la miointima carotídea y el volumen de la placa aterosclerótica. Asimismo, tiene un efecto importante sobre la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda en pacientes hipertensos **(25)**.

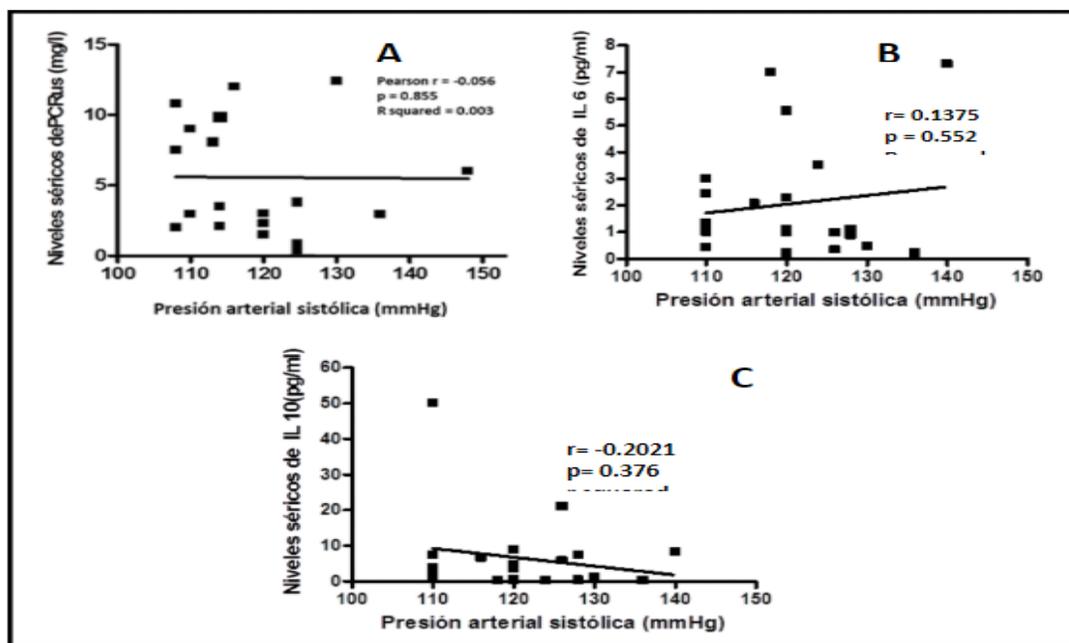
## **Metodología**

En el presente [artículo de](#) revisión se realizó una búsqueda sistemática [ingresando](#) a diferentes [base de datos para la](#) revisión [bibliográfica de artículos relacionados con](#) biomarcadores de la [respuesta inmunológica](#) en [enfermedades crónicas no transmisibles utilizando](#) bases de datos [como](#) Clinical [key](#) , [SciELO](#), [Science Direct](#) , the [News England](#) of medicine. Para realizar una búsqueda mucho más óptima se utilizaron palabras claves como respuesta inmune, citocinas, cáncer, th1, th2, hipertensión arterial, diabetes tipo 2. De esta revisión se encontraron en cada base de datos un aproximado de 1500 referencias en la cual fueron seleccionados 33 artículos más relevantes para el objetivo de la revisión, teniendo en cuenta los criterios de inclusión establecidos para la elección de los estudios, como artículos que tenga relevancia temática, estudios publicados en inglés y español, año de publicación 2015-2020, Estudios realizados en población adulta de ambos géneros. Sobre las cuales se ha llevado a cabo la recogida de información y el posterior análisis de la misma.

## Resultados

En su gran mayoría los artículos encontrados no ilustraron enorme información con la validez suficiente, solo unos pocos se pudieron verificar y en los resultados presentados se mencionan.

Según el instituto nacional de salud de Colombia informo que la carga y la amenaza mundial de las enfermedades no transmisibles (ENT) constituyen unos de los principales obstáculos para el desarrollo en el siglo XXI, ya que socavan el desarrollo social y económico en todo el mundo y ponen en peligro la consecución de los objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), entre los que se encuentra la reducción de las muertes prematuras por ENT en un 33% para 2030.



En el gráfico 1 se presentan las correlaciones de la PAS y los niveles séricos de los marcadores inflamatorios. En el panel A, la correlación de la PAS y los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRus), fue nula, es decir, no

hubo correlación entre la PAS y la PCRus ( $r=0,056$ ,  $p=0,855$ ). Con respecto a la correlación de la PAS y los niveles séricos de la IL- 6, se observó una correlación positiva baja ( $r=0,1375$ ,  $p=0,552$ ), es decir, a menor PAS menores valores séricos de la IL- 6 (panel B). En el panel C, se presentan la orrelación de la PAS y los niveles séricos de la IL-10, se evidencia una correlación negativa, es decir, a menor PAS mayores valores séricos de IL-10 ( $r= 0,2021$ ,  $p=0,376$ ) (26)

	Medición basal		Medición a 7 días	
	Media	DE	Media	DE
TNF $\alpha$ (pg/mL)	33.21	10.80	17.82	9.32
IL6 (pg/mL)	276.43	132.20	71.75	58.99
IL10 (pg/mL)	23.81	12.03	8.89	2.29
Glucosa (g/dL)	435.30	121.55	167.00	73.30
Apache II	30.70	8.45	10.80	4.89

*DE = desviación estándar*

En el cuadro 2 se muestran los niveles séricos de TNF $\alpha$ , IL6 e IL10 en la primera y segunda ocasión es decir en la entrada y en la salida o en el fallecimiento, así como los valores promedio de glucosa sérica y escala Apache II, en su primera y segunda determinación. Los niveles de glucosa de los pacientes al ingreso ( $435.3 \pm 117.4$  g/dL) correlacionaron con los de IL-6, con significación estadística (0.005). En los pacientes que fallecieron también existió correlación entre IL-6 y los niveles de glucosa ( $548.8 \pm 124.85$  g/dL), medidos a su ingreso, con significación estadística de 0.037. (27)

Autor	IL	Muestra	Hallazgos	Niveles salivales (pg/m)
Brailo et al. 2012 (48)	IL-6	-88 sujetos: • 28 sujetos con CCECO. • 29 sujetos con leucoplasia. • 31 controles sanos.	Incrementos significativos en los niveles salivales del biomarcador en comparación a sujetos con leucoplasia y controles sanos. Sin diferencias significativas en niveles salivales de IL-6 en sujetos fumadores y no fumadores. Se sugiere ambas IL como potenciales biomarcadores para CCECO.	Rangos: • CCECO: 129±66,59 • Controles: 16±3,91
Elashoff et al. 2012 (49)	IL-8	-90 sujetos en cohorte 4: • 67 sujetos con CCECO. • 54 controles sanos. -101 sujetos cohorte 5: • 31 sujetos con CCECO. • 70 sujetos controles sanos.	Incrementos significativos en los niveles salivales de IL-8 en sujetos con CCECO en comparación a controles sanos. Se sugiere como potencial biomarcador para CCECO.	Rangos: • CCECO: 2.563,7±2.179 • Controles: 808±1.132
Cheng et al. 2013 (50) IL-8	IL-6	-101 sujetos: • 18 sujetos con CCECO. • 21 sujetos con periodontitis crónica (moderada o severa). • 21 sujetos con LPO activo. • 20 sujetos con LPO inactivo. • 21 controles sanos.	Incrementos significativos en los niveles salivales de la IL 6 en sujetos con CCECO en comparación a sujetos con periodontitis crónica, liquen plano activo e inactivo y controles sanos Incrementos significativos en los niveles salivales de IL-8 en sujetos con CCECO en comparación a sujetos con periodontitis crónica y LPO, pero solo marginalmente significativo en comparación a sujetos controles. Se sugiere sólo a la IL-6 como potencial biomarcador para CCECO.	IL-6: • CCECO: 118,96 • Controles: 1,74 IL-8: • CCECO: 1217,06 • Controles: 768,4
Rajkumar et al. 2014 (51)	IL-8	-200 sujetos: • 100 sujetos con CCECO. • 100 controles sanos.	Incrementos significativos en los niveles salivales de IL-8 en sujetos con CCECO en comparación a controles sanos. Se sugiere como potencial biomarcador para CCECO.	Media: • CCECO: 1.094 • Controles: 319,49
Panner et al. 2015 (52)	IL-6	-75 sujetos: • 25 sujetos con CCECO. • 25 sujetos con leucoplasia. • 25 controles sanos.	Incrementos significativos en los niveles salivales de IL-6 en sujetos con CCECO en comparación controles. Niveles salivales mayores en CCECO que sujetos con leucoplasia. Se sugiere como potencial biomarcador para CCECO.	Rangos: • CCECO: 132±59,098 • Controles: 9,68±12,838
Arduino et al. 2015 (53)	IL-6 IL-8	-104 sujetos: • 52 sujetos con CCECO. • 52 controles sanos.	Expresión significativa en niveles salivales de ambos biomarcadores en sujetos con CCECO en comparación a controles sanos. Se sugiere ambas IL como potenciales biomarcadores para CCECO.	No especifica niveles medios ni rangos.
Gleber et al. 2016 (54)	IL-8	-180 sujetos: • 60 sujetos con CCECO. • 60 sujetos con LPM.	Incrementos significativos en niveles salivales de IL-8 en sujetos con CCECO en comparación a sujetos con LPM y controles sanos.	No especifica niveles medios ni rangos.

CCECO: Carcinoma de células escamosas de cavidad oral. LPO: Liquen plano oral. LPM: Lesiones potencialmente malignizantes. Estudios buscados en esta revisión nos muestran que también sugieren a las IL6 y IL-8 como potenciales biomarcadores salivales para diagnosticar CCECO tomado como ejemplo. Los hallazgos principales de estos estudios se muestran en la Tabla 3

## Discusión

Estudios que han hechos diversos autores, sobre la inmunología en relación a algunas enfermedades crónicas no transmisibles han encontrado pariedad entre estas. En lo que se refiere a la respuesta antitumoral el patrón de diferenciación que ha demostrado mejor relación con el pronóstico de los pacientes es Th1 inducido por la interleucina IL-12.

Estudios en humano han mostrado que la producción de IL-17 por células T se relaciona con la severidad de intolerancia a la glucosa, además las células T de donadores con DM2, muestran un incremento significativo de IL-17. También en otros estudios realizados por el equipo Gregory freund se observó que los monocitos cultivados bajo condiciones diabéticas dañaban la señalización de la interleucina-4 (IL-4), que impulsa a los macrófagos a producir otras citocinas antiinflamatorias e inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias. Cuando la IL-4 se une a su receptor activa una de dos cascadas de reacciones intracelulares. La primera de esta vía de transducción, la Jak-STAT, es bien conocida, pero la segunda, la del sustrato receptor de insulina 2/cinasa fosfatidilinositol-3 (IRS-2/I3K), era un misterio. Lo que les condujo a esta vía fue su papel potencial en la respuesta antiinflamatoria, y su similitud con la cascada iniciada cuando las células responden a la insulina.

Así, han visto que la vía IRS-2 de la IL-4 dirige la sobrerregulación de una molécula antiinflamatoria en macrófagos primarios y que esta vía estaba interrumpida en condiciones de DM2. Vieron también que la pérdida de la función de IL-4 en ratones diabéticos causaba sobreexpresión crónica de un supresor de la señalización de citocinas: la proteína SOCS-3, que aborta la cascada de eventos destinados a la absorción de la insulina o señalización de citocinas en una respuesta inflamatoria equilibrada. El estudio refuerza la tesis de que la inflamación es clave en la DM2.

En pacientes hipertensos se han demostrado evidencia de la activación de la inmunidad innata y aumento de los niveles plásmicos de IL-1 $\beta$ , de IL- 18.

Numerosos estudios en modelos experimentales de animales (ratas hipertensas sal sensible) han documentado la participación de la angiotensina II, en la inflamación e hipertensión, lográndose medir los marcadores inflamatorios como las citoquinas IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferón- $\gamma$  y las quimoquinas MCP-1, CRP, y moléculas de adhesión celular asociada con infiltración de células inflamatoria.

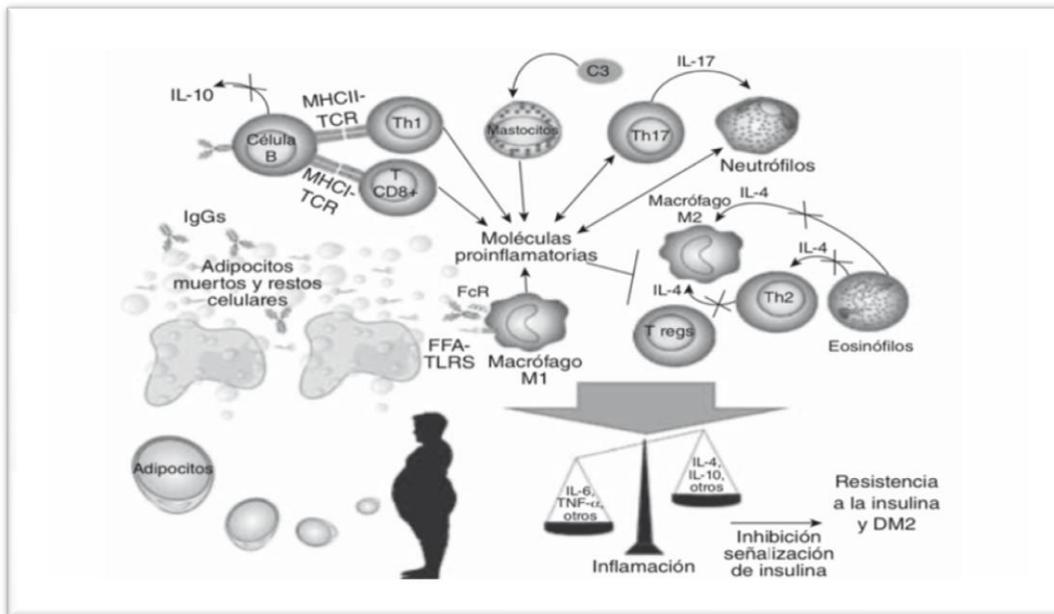
Con respecto a la IL-6, se ha utilizado para evaluar el proceso inflamatorio y su asociación con niveles de presión arterial elevados, estableciéndose así que en la hipertensión está presente un estado inflamatorio en la pared vascular.

En estudios realizados en ratas hipertensas, se ha observado un incremento de los marcadores de inflamación como la IL-1 e IL-6, en comparación con las normotensas. Asimismo, se demostraron una correlación positiva entre los niveles de presión arterial y los niveles séricos de estas interleuquinas.

Por otro lado, estudios sobre el cáncer cervico uterino a nivel del cuello se genera un microambiente adverso para la respuesta inmune celular. Esta hipótesis se basa en el hecho de que han detectado niveles altos de IL-10 en el tejido de lesiones precancerosas de bajo y alto grado y cáncer, su expresión se asocia directamente con el grado de las lesiones cervicales y con la presencia de infección por VPH. Así mismo se ha demostrado niveles más altos de IL-10 en el sobrenadante de las células VPH-positivas (HeLa y SiHa), sugiriendo que la actividad inmunosupresora de la IL-10 contribuye al establecimiento de las lesiones y cáncer.

## **Conclusión**

Tras realizar el presente artículo y analizar los resultados de búsquedas obtenidos, se demuestra que el patrón de respuesta inmune adaptativa mediante el estudio de los niveles de interleucinas Th-1 y Th-2 pueden ser utilizados como Biomarcadores en pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como Hipertensión Arterial (HTA), Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y Cáncer. El conocimiento de la composición, el mecanismo, como se activan y cuáles están presentes en este tipo de enfermedades nos permitirá a futuro la prevención o seguimiento de estas patologías, protegiendo y mejorando de esta forma la salud del hombre.



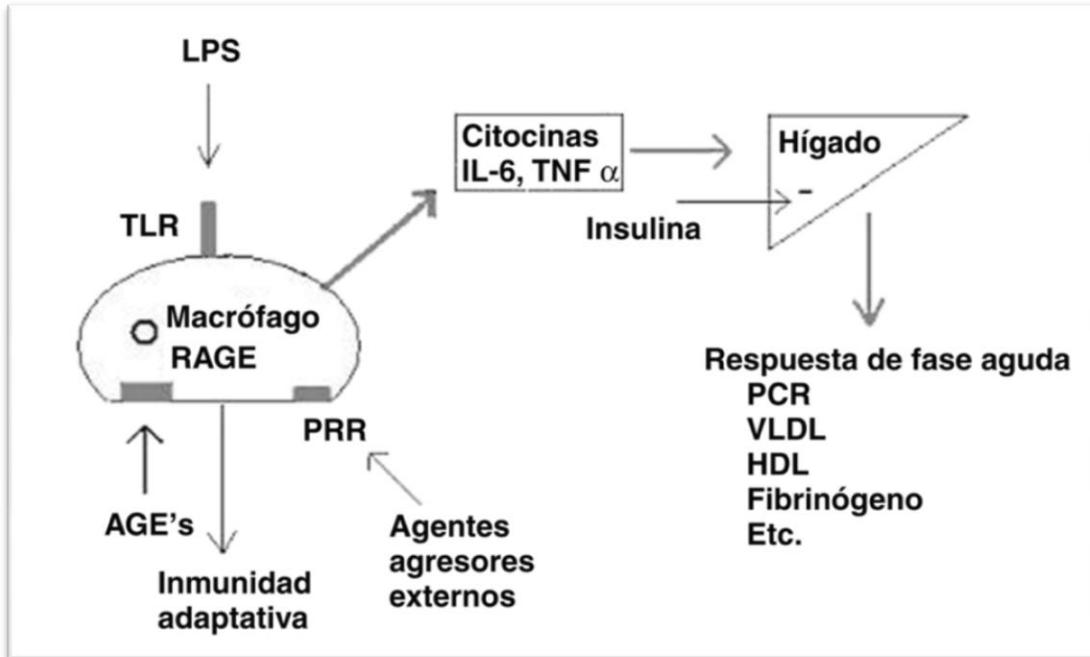
## Anexos

Tipo de célula inmune	Actividad protumoral	Actividad antitumoral
Macrófagos	Inmunosupresión, promueve angiogénesis, invasión y metástasis	Produce IL-2 y óxido nítrico
Células dendríticas	Inmunosupresión y vasculogénesis	Producción de IL-12 e IFN tipo 1
Células supresoras de origen mieloide	Supresión de las células antitumor CD8+, expansión de la población de las células T reguladoras, inducción de la anergia de las células NK	Activación de las células NK
Neutrófilos	Producción de citocinas	Citotoxicidad mediada por el ligando Fas
Células NK	Supresión de la actividad de las células dendríticas	Producción de IFN-γ, citotoxicidad directa contra el tumor
Células γδ	Supresión de la inmunidad de las células T y de la función de las células dendríticas	Producción de IFN-γ, citotoxicidad directa contra el tumor
Células Th1		Producción de citocinas, inmunidad de las células T CD8+
Células Th2	Producción de citocinas	Asiste en la eliminación de tumores mediada por eosinófilos
Células Th17	Producción de citocinas	Producción de citocinas, activación de los linfocitos T citotóxicos
Células T reguladoras	Inmunosupresión	Supresión de la inflamación promotora de tumores
Células CD8+	Producción de citocinas	Producción de IFN-γ, citotoxicidad directa contra tumores
Células B	Promoción de la metástasis y promueve el ambiente favorecedor de la formación de tumores	Asiste en la inmunidad de las células CD4+ y CD8+

Tomado de: Chau MT et al. Inflammation and immune surveillance in cancer. *Cancer Causes Biol* 2010; 20 (1): 22-32

**Figura 1:** Juan Manuel Guzmán-Flores y Sergio López-Briones células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Campus León, Universidad de Guanajuato, Gto., México

**Figura 2:** Dra. Perla María Jacobo Velázquez,\* Dr. José Guadalupe Huerta López,\*\* Dra. Patricia Cravioto Quintana Interacciones entre el cáncer y el sistema inmunológico Mayo-Agosto 2017 www.medigraphic.org.mx



Sriramula, S., Haque, M., Majid, DSA. and Francis, J. (2008). Involvement of tumor necrosis factor- $\alpha$  in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 51: 1345 – 1351.

Figura 4) Fiorentino, DF., Bond, MW. and Mosmann, TR. (1989). Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med*. 170: 2081 – 95.

## Referencias Bibliográficas

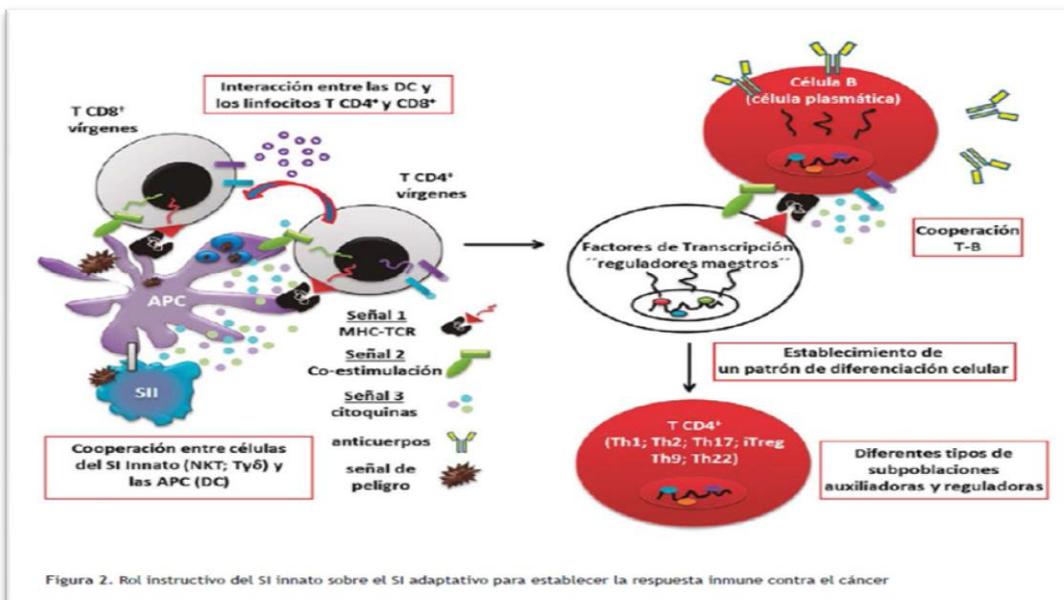


Figura 2. Rol instructivo del SI Innato sobre el SI adaptativo para establecer la respuesta inmune contra el cáncer

1. Ozawa K, Miyazaki M, Natsuhisa M, Takano K, Nakatani Y, Hatzaki M, et al. The endoplasmic reticulum chaperone improves insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:657-663.
2. Lin Y, Chen Y, Cline GW, Zhang D, Zong H, Wang Y, et al. The hyperglycemia-induced inflammatory response in adipocytes: the role of reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2005;280:4617-4626.
3. Lowell BB, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* 2005;307:384-387
4. Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. Innate immune recognition of cancer. *Annu Rev Immunol.* 2015; 33: 445-474.
5. Yanan L, Gang Z. Cancer and innate immune system interactions: translational potentials for cancer immunotherapy. *J Immunother.* 2012; 35 (4): 299-308.
6. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell.* 2010; 140 (6): 883-899.
7. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008; 454 (7203): 428-435
8. CALHOUN, DA., BAKIR, SE. and OPARIL, S. (2003). Etiology and pathogenesis of essential hypertension. En: Crawford, MH and DiMarco, JP (eds). *Cardiology* (p.3.1 – 3.10). London: Mosby International.
9. Weber, MJ. (2003). Natural history of hypertension. *J Hypertension.* 21(6): S37 – S46.
10. Savoia, C. and Schiffrin, EL. (2006). Inflammation in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 15: 152 – 158.

11. Harrison, DG., Marvar, PJ., and Titze, JM. (2012). Vascular inflammatory cells in hypertension. *Vasc Physiology*. 128(3): 1 – 8.
12. Libby, P., Simon, Di, and Rogers, C. (2003). Inflammation and arterial injury. En: Topol EJ (ed). *Interventional cardiology* (p. 381 – 389). Philadelphia: Elsevier Science.
13. Androulakis, ES., Tousoulis, D., Papageorgiou, N., Tsioufis, C., Kallikazaros, I. and Stefanadis, C. (2009). Review Article Essential Hypertension: Is There a Role for Inflammatory Mechanisms? *Cardiology in Review*. 17: 216 – 221.
14. Sriramula, S., Haque, M., Majid, DSA. and Francis, J. (2008). Involvement of tumor necrosis factor-alfa in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 51: 1345 – 1351.
15. Serrano, M., Morte, S., Álvarez, V., Zugarramurdi, P. y Palacios, M. (2001). El proceso inflamatorio de la enfermedad cardiovascular: nuevos marcadores. *An Sist Sanit Navar*. 24: 315 – 32.
16. Pearson, TA., Mensah, GA., Alexander, RW., Anderson, JL., Cannon, RO., Criqui, M., et al. (2003). Markers of inflammation and Cardiovascular Disease. Application to Clinical and Public Health Practice. A Statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 107: 499 – 511.
17. Fiorentino, DF., Bond, MW. and Mosmann, TR. (1989). Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med*. 170: 2081 – 95.
18. Mallat, Z., Heymes, C., Ohan, J., Faggin, E., Leseche, G. and Tedgui, A. (1999). Expression of interleukin-10 in advanced human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 19: 611 – 6.

19. Pérez-Fernández, R. y Kaski, JC. (2002). Interleucina-10 y enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 55: 738 – 50.
20. Nishii, M., Inomata, T., Takehana, H., Takeuchi, I., Nakano, H., Koitabashi, T., et al. (2004). Serum levels of interleukin-10 on admission as a prognostic predictor of human fulminant myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 44: 1292 – 7.
21. Knowlton, KU. and Yajima, T. (2004). Interleukin-10: biomarker of pathologic cytokine in fulminant myocarditis?. *J Am Coll Cardiol.* 44: 1298 – 300.
22. Du Clos, TW. (1989). C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein. *J. Immunol.* 143: 2553 – 2559.
23. Yeh, ETH. and Willerson, JT. (2003). Coming of age of C reactive protein. Using inflammation markers in cardiology. *Circulation.* 107: 370 – 372.
24. Ridker, PM. (2003). Clinical application of C Reactive Protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 107: 363 – 369.
25. Stumpe, KO., Agabiti Rosei, E. and Scholze J. (2007). Carotid atherosclerosis regression by angiotensin receptor blockade: Results of the Multicenter Olmesartan Atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *J Clin Hypertens.* 9(5): A42.
26. Firestein, Gary S., MD; Budd, Ralph C., MD; Gabriel, Sherine E., MD, MSc; McInnes, Iain B., PhD, FRCP, FRSE, FMedSci; O'Dell, James R., MD. Kelley y Firestein. *Tratado de reumatología. España* ;: 2018
27. Ole P. Kristiansen<sup>12</sup> y Thomas Mandrup -Pulsión. Interleucina-6 y Diabete. [http://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/suppl\\_2/S114](http://diabetes.diabetesjournals.org/content/54/suppl_2/S114).

28. L. Díaz Naya y E. Delgado Álvarez. Diabetes mellitus Criterios de diagnóstico y clasificación. Epidemiología.Etiopatogenia. Evaluación inicial del paciente con diabetes. Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado 2016

29. S. Aznar Rodríguez, A. Lomas Meneses, RP Quílez Toboso y I. Huguet Moreno. Diabetes mellitus Endocrinología, Diabetes y Nutrición 2012; Volumen 11 2017

Ignacio Conget a. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. Revista Española De Cardiología 200; Vol. 55. (Núm. 05.) ).2018

30. V. Rigalleau, B. Cherifi, L. Blanco, L. Alexandre y K. Mohammedi. Tratamiento de la diabetes tipo 2. Tratado de medicina 2018; Volumen 22 2016