

ACTUALIZACIÓN SOBRE EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL -ALFA (TNF- α)

Tamara Baldomir Mesa,¹ Raúl López Pérez,² Danelys García Moya,³ Martha Lucila Santiago Núñez,⁴ Elena Menéndez Hernández⁵

¹ Especialista de II Grado en Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Villa Clara, Cuba.

² Especialista de II Grado en Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Villa Clara, Cuba.

³ Especialista de I Grado en Anatomía Humana, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Villa Clara, Cuba.

⁴ Profesora Consultante de Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Villa Clara, Cuba.

⁵ Especialista de I Grado en Histología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Facultad de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Villa Clara, Cuba.

tamibal@nauta.cu

<https://orcid.org/0000-0002-1881-9933>

Resumen

Introducción: Los primeros indicios sobre la descripción de lo que es hoy el Factor de necrosis tumoral se le atribuyen a William Coley en el siglo XIX. El TNF- α es un miembro prototipo de una gran familia de citoquinas, la familia de ligandos de FNT y se clasifica dentro de las citoquinas proinflamatorias. **Objetivo:** Describir los

aspectos genéticos, moleculares y celulares del TNF- α relacionados con sus efectos biológicos en la patogénesis de diferentes enfermedades. **Métodos:** Para la revisión bibliográfica se realizó la búsqueda en Scielo, Medigraphic, PubMed, Google Académico y textos básicos. Se obtuvieron un total de 97 artículos, seleccionando de ellos 25. **Resultados:** El TNF- α es una potente citoquina pleiotrópica, polimórfica genéticamente, señala a través de dos receptores triméricos de membrana, es sintetizado por diferentes tipos celulares; actúa de forma autocrina, paracrina y/o sistémica. Es capaz de ejercer actividades muy diversas, asociadas con las respuestas inflamatorias agudas y crónicas, infecciones, autoinmunidad, en la carcinogénesis y en la terapéutica. **Conclusiones:** Es evidente que el análisis de los aspectos genéticos, moleculares y celulares del TNF- α permiten una mejor interpretación de la patogénesis y abren la posibilidad de definir puntos claves de intervención en el diagnóstico, conducta y pronóstico de múltiples enfermedades.

Clasificación. Artículo de revisión

Palabras clave. Factor de necrosis Tumoral Alfa (TNF- α), Citoquina proinflamatoria

Introducción

Fue William Coley el que, a finales del siglo XIX, observó que podía lograrse la regresión tumoral cuando el paciente era expuesto a toxinas bacterianas; posteriormente se confirmó el fenómeno y se demostró que las endotoxinas son las responsables de la necrosis hemorrágica de algunos tumores en ratones. ¹

En 1960 se descubrieron las Linfotoxinas (LT), producidas por linfocitos estimulados con antígenos o mitógenos capaces de causar lisis celular; en 1984 se caracterizó una LT producida por células linfoblastoides de tipo B y posteriormente se demostró su identidad con el Factor de Necrosis Tumoral (FNT); al producto de los linfocitos se le dio el nombre de FNT Beta, reservándose la designación Alfa para el factor original.

En 1962 se describió que en el suero de ratones en estado de shock aparece, minutos después de la aplicación de endotoxina, un factor capaz de inducir la necrosis de tumores transplantables. Luego, investigando la fisiopatología de la caquexia en enfermedades crónicas se encontró en conejos infectados con *Trypanosoma brucei* que estos animales presentaban hiperglicemia a pesar de la pérdida de grasa y de la disminución de la ingesta calórica; en 1981-1982 se demostró que este desarreglo

metabólico era inducido por endotoxinas a través de un mediador que se denominó caquectina y que resultó ser idéntico al FNT.²

En 1984, se clonó el ADNc del FNT, se realizó la homología estructural y funcional con la linfotoxina (LT) alfa, y varios años más tarde, se identificaron sus receptores de membrana. Posteriormente, se reconoció que el FNT es el miembro prototipo de una gran familia de citoquinas, la familia de ligandos de FNT y que la inmunología la agrupa dentro de las citoquinas proinflamatorias.^{1,3}

En la actualidad el Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT- α) o su acrónimo en inglés y más difundido en la literatura: **TNF - α (Factor Necrosis Tumor)** o caquectina, es un regulador proinflamatorio central del sistema inmune y modulador de la función celular que participa de manera crítica en la homeostasis inmunológica, la inflamación y carcinogénesis. Sus características genéticas, moleculares y celulares lo hacen ser el causante de una gran variedad de respuestas celulares y orgánicas incluyendo fiebre, choque, daño tisular, necrosis tumoral, anorexia, inducción de otras citocinas y moléculas inmunorreguladoras, proliferación y diferenciación celular, así como apoptosis.

El TNF- α tiene un rol medular en diversas enfermedades agudas y crónicas, en la inflamación, la sepsis, en enfermedades autoinmunes locales o sistémicas, en la carcinogénesis, y a su vez útil en nuevos enfoques terapéuticos^{3,4,5}, consideramos interesante revisar aspectos novedosos e investigaciones de impacto relacionados con esta citoquina, que logran explicar la fisiopatogénesis de entidades complejas.

Objetivo:

Describir los aspectos genéticos, moleculares y celulares del TNF- α relacionados con sus efectos biológicos en la patogénesis de diferentes enfermedades.

Método: Para la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda en Scielo, Medigraphic, PubMed, Google Académico, seleccionando los artículos de investigación y revisiones en revistas de impacto empleando las palabras claves: Factor de necrosis tumoral, citoquinas, TNF - α , obteniendo un total de 97 artículos, seleccionando de ellos 25 publicados en años recientes y que abordaran el tema con profundidad y novedad.

Desarrollo

Genética del TNF- α

El gen TNF- α se halla en el brazo corto del cromosoma 6 en la región central del MHC, entre los loci HLA-B y HLA-D, específicamente en la banda citogenética 6p21. El locus del TNF- α está formado por 2.76 kb e incluye su promotor, cuatro exones, tres intrones y sus regiones no traducidas 5' y 3' (5'-UTR y 3'-UTR). La región 5'-UTR está formada por aproximadamente 180 pb y la 3'-UTR, por 793 pb. De esta manera, la unión de los UTR (tanto de 5' como de 3'), más los cuatro exones, origina un transcrito maduro de 1,772 nucleótidos. ^{3,6}

El TNF- α contiene varios polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) distribuidos principalmente en las regiones promotoras: -1031, -863, -857, -376, -244, -238 y -308, es en esta última (308 nucleótidos antes de que comience la región transcritora), la región con amplio rol en el polimorfismo del TNF- α . Normalmente, este lugar está ocupado por un residuo de G pero en un menor porcentaje de personas está ocupado por A, dado que existen 2 copias en el cromosoma, esta mutación puede ser G/G, G/A o A/A, correlacionándose la presencia del alelo A con una mayor producción in vitro de TNF- α . ⁷

El TNF- α es sintetizado de dos formas, una precursora, unida a membrana, y otra soluble (sTNF- α). La mayoría de los miembros de la superfamilia son proteínas transmembranas tipo II. Consta de un dominio citoplasmático de 35 aa, un segmento transmembrana de 21 aa y un dominio extracelular de 177 aa. El dominio extracelular puede ser escindido por metaloproteinasas específicas (TACE/ADAM 17), para generar citoquinas solubles de 55kda. ^{4,5,8}

Aspectos de la señalización intracelular mediada por el TNF- α

El TNF- α es una potente citocina pleiotrópica con múltiples funciones celulares, actuando de forma autocrina, paracrina y/o sistémica. Las dos formas del TNF- α han sido observadas ejerciendo un papel biológico inflamatorio; la unida a membrana lo hace de manera local y depende de la interacción con otras células, mientras que la

forma soluble ejerce sus funciones inflamatorias a distancia de las células que la sintetizan. El TNF- α señala a través de dos receptores triméricos de membrana: los receptores 1 y 2 de TNF- α (TNFR1 y TNFR2), conocidos también como p55 o p60 y p75 o p80, respectivamente).^{3,4,6}

Ambos receptores se expresan en prácticamente todas las células del ser humano; el TNFR1 se expresa en las células nucleadas, mientras que el TNFR2 es altamente regulado y sólo se expresa en células del sistema inmune, endoteliales y nerviosas. Parte de la estructura proteica del TNFR1 y el TNFR2 es compartida por ambos receptores; el TNFR1 contiene un dominio de muerte celular que media la apoptosis, mientras que el TNFR2 carece de este dominio y no puede mediar dicho fenómeno. El TNFR1 induce la muerte celular programada a través de varias proteínas accesorias asociadas al dominio de muerte (por ejemplo, TRADD; dominio de muerte asociado al receptor de TNFR1, TRAF2; factor 2 asociado a TNFR1, y FADD; dominio de muerte asociado a Fas), las cuales finalmente promueven la vía de apoptosis mediada por caspasas. Además, la unión entre el TNF- α y el TNFR1 desencadena una señalización intracelular que termina con la activación del factor de transcripción NF- κ B, el cual se encuentra en interacción con sus inhibidores en el citoplasma; una vez liberado NF- κ B de sus inhibidores a través de la fosforilación mediada por varias cinasas, se transloca al núcleo celular, y expresa genes involucrados con la síntesis de proteínas relacionadas con la maduración de la respuesta inmune, la inflamación y la autoinmunidad.^{8,9}

Células productoras de TNF - α y sus efectos biológicos

Esta citoquina proinflamatoria es secretada significativamente por células B y T, sin embargo, es primordialmente producido por monocitos/ macrófagos, siendo los macrófagos activados la principal fuente celular y otras células del linaje monocítico, como macrófagos, astrogliia, microglia, células de Langerhans y las células de Kupffer. El TNF- α también es producido células endoteliales, musculo liso, fibroblastos, macrófagos de los adipocitos, hepatocitos, miocitos cardiacos, etc.^{3,5,6,10,11}

A nivel celular, el TNF- α activa sistemas señal en múltiples compartimentos incluyendo: la membrana plasmática, mitocondria, endosomas, citosol, núcleo y aparato de Golgi. La diferente localización de las moléculas señal relacionadas con el TNF- α puede ser el mecanismo que provea de especificidad a la señal del TNF- α . Así,

la mayoría de moléculas de TNFR2 se localizan en la superficie celular y algunas en vesículas recubiertas de clatrina. La mayoría de moléculas de TNFR1 se localizan en el complejo de Golgi perinuclear, en la red TRANS-Golgi, y sólo unos pocos receptores en la superficie celular.⁶

Su amplio rango de efectos biológicos que incluyen: inducción de necrosis, y necroptosis, citotoxicidad de células tumorales, activación y diferenciación de monocitos, inducción de la diferenciación de precursores inmaduros a monocitos, aumento de la actividad bactericida de los macrófagos, al inducir las vías del superóxido y del óxido nítrico, inducción de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales favoreciendo la migración local de leucocitos, ya que controla la expresión de la Molécula de Adhesión Intercelular-1 (ICAM-1), la Molécula de Adhesión Celular Vascolar-1 (VCAM-1) y la E-selectina, además el aumento del receptor de IL-2 en linfocitos T y por consiguiente, aumento de la respuesta proliferativa a IL-2, y de la respuesta de los linfocitos B estimulados.^{4,12}

De hecho, el TNF- α regula la inmunidad innata y la respuesta inmunitaria, promueve la inducción de la producción de protimocitos, timocitos y células T. Además, está implicado en la producción de diversas citoquinas proinflamatorias (IFN, IL-1, IL-6 e IL-8) y de marcadores inflamatorios; regula a su vez la quimioatracción ya que es capaz de controlar la expresión de la Citoquina Quimiotáctica del Monocito (MCP-1) y la IL-8.⁵ Otra de sus múltiples actividades sería la implicación del TNF- α en la degradación tisular a través de la regulación de la expresión de las metaloproteinasas de la matriz: MMP-1 y MMP-3.³

En los adipocitos el TNF- α , es un factor regulador del metabolismo de estas células y clave en el proceso de inflamación. También es el mediador secundario del shock y por lo tanto a él, y no a la endotoxina, se pueden atribuir directa o indirectamente todos los efectos asociados a la endotoxemia como son: hipertermia, aumento del hematocrito y del lactato, leucopenia seguida de leucocitosis, disminución de la glucosa plasmática, acidosis metabólica por desequilibrio calórico-proteico, neumonía intersticial, necrosis tubular aguda, lesiones isquémicas del tracto gastrointestinal, del páncreas, de las adrenales, etc.²

En el torrente sanguíneo, el TNF- α actúa a distancia y ejerce acciones sistémicas: sobre el hipotálamo, junto con la IL1, produce fiebre; sobre los hepatocitos, aumenta

la síntesis de proteínas séricas, su producción prolongada da lugar a las alteraciones metabólicas de la caquexia, con pérdida de células musculares y adiposas; reduce la glucosa plasmática; produce trombosis intravascular por alteración de las propiedades anticoagulantes del endotelio; estimula en las células endoteliales la expresión del factor tisular, la adhesividad para los PMN; induce la expresión de antígenos de histocompatibilidad I y II; un activador potente de la coagulación, que ante la presencia de neutrófilos activados dan lugar a trombosis y, que, en tumores, lleva a la necrosis del mismo.⁶

El TNF- α no se detecta en el suero de las personas sanas. La cantidad de citoquina producida depende del estado de activación de la célula y del tipo de estímulo que la induce. El estudio de las citoquinas, incluido el TNF- α , se ha logrado con la optimización de técnicas de inmunoanálisis que permiten dosificar la concentración de las mismas, en el orden de los picomoles, y sus receptores solubles tanto en suero y plasma como en otros líquidos biológicos y en el sobrenadante de cultivos.⁸

Mecanismo de acción del TNF- α en diferentes enfermedades

Se reconocen las propiedades proinflamatorias del TNF- α que llevan a la resistencia a la insulina en el adipocito. Los macrófagos que residen en el tejido adiposo son de dos tipos: los M1, que se encuentran generalmente en estado activo, secretan citoquinas proinflamatorias, como el TNF- α y las interleuquinas 6 y 8 (IL-6 e IL-8), y pueden producir óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS), especies reactivas de oxígeno y resistencia a la insulina; y los M2, que se activan regularmente, producen IL-10 e IL-1 y han sido implicados en la remodelación tisular. El exceso de tejido adiposo, entonces, provoca un desequilibrio en los tipos de macrófagos induciendo la diferenciación de los M2 al tipo M1. Como resultado, las citoquinas proinflamatorias estimuladas por el tejido adiposo, o adipocitoquinas, y los radicales libres, se producen en mayor cantidad, lo que exacerba la resistencia a la insulina, mientras que se reducen ciertos efectos beneficiosos sobre la regulación metabólica sistémica asociados con la función de los M2.¹³

Se sugiere que la expresión del TNF- α en los macrófagos es inducido por los ácidos grasos libres y que este, posteriormente, estimula la lipólisis, lo que incrementa la liberación de ácidos grasos de los adipocitos y establece e esta manera, una relación

cíclica ácidos grasos-adipocitoquina que se autopropaga para potenciar los efectos en la inflamación metabólica.

En estudios in vitro el TNF- α puede bloquear las señales del receptor de insulina en todos los tejidos sensibles a esta hormona y además, causa incremento en la fosforilación de sustrato 1 del receptor de insulina. Esto lleva a una disminución de la expresión del transportador de glucosa 4, la proteína transportadora de glucosa sensible a la insulina. Varios investigadores han observado una mayor expresión del mRNA de TNF- α en el tejido adiposo de pacientes obesos, sugiriendo que los mismos obedecen a la producción de moléculas proinflamatorias, sugieren su profundo efecto sobre la resistencia a la insulina asociada a la obesidad. ^{9,12}

En la **diabetes mellitus tipo 1** se ha documentado que el TNF- α es citotóxico en los islotes pancreáticos. Evidencias experimentales en líneas celulares β pancreáticas han mostrado que el TNF- α induce apoptosis en estas células a través de TNFR1-TRADD-FADD-FLICE (enzima convertidora de IL-1 β parecida a FADD) e inhibe la secreción de insulina. Por otro lado, se ha documentado que la síntesis del TNF- α causa inflamación de las células β pancreáticas, fenómeno que está mediado por la presencia de las proteínas IL-1 β , calreticulina/NF- κ B y MAPK. Sin embargo, existen estudios que han evaluado la presencia de TNF- α en plasma y no muestran cambios en los niveles de expresión de esta citocina en el tejido completo del páncreas o en células β pancreáticas aisladas de pacientes con DM1.

Varios estudios han asociado la **nefropatía secundaria a la diabetes mellitus tipo 2** con los niveles del TNF- α , capaz de producir estrés oxidativo mediante la activación de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido (NADPH) en las células mesangiales, así como efecto apoptótico y citotóxico directo sobre las células glomerulares. ^{9,13}

En la progresión de **esteatohepatitis alcohólica (EHA) y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)** los niveles de TNF- α circulantes producen una mayor disfunción y estrés oxidativo mitocondrial en hepatocitos; en la EHA, el consumo de alcohol induce una marcada reducción de la capacidad de transporte de GSH (glutatión) a la mitocondria que incrementa la susceptibilidad del hepatocito a la inducción de estrés oxidativo y muerte celular, en la EHNA se reduce el transporte de GSH en la mitocondria por acúmulo de colesterol. ⁴

El TNF- α aumenta la expresión del receptor de LDL (LDL-r) en hepatocitos humanos, como consecuencia de lipólisis mantenida del tejido adiposo, genera metabolitos tóxicos que inducen estrés del retículo endoplásmico en el hepatocito, contribuyendo a la muerte celular por apoptosis, necrosis y a la inflamación. Entonces, el estrés oxidativo inicia la lipoperoxidación de las membranas y activa la cascada de señalización mediada por NF- κ B, lo que se traduce en la transcripción de citoquinas, como TNF- α e IL-6, y de proteínas supresoras de la señalización de citoquinas (SOCS). Este aumento del TNF- α provoca estrés oxidativo mitocondrial y aumenta la susceptibilidad de muerte celular. También el almacenamiento de grasa en obesidad induce una inflamación crónica que puede ser el resultado de la expansión del tejido adiposo. Muchas células quedan lejos de los vasos produciéndose hipoxia localizada. La hipoxia activa su factor inducible (HIF- 1 α), el cual facilita la infiltración de macrófagos y monocitos en el tejido adiposo y finalmente la secreción del TNF- α ; que acelera el daño a hepatocitos. El tejido sometido a estado de inflamación y estrés crónico contribuye a la evolución de esteatosis a esteatohepatitis y fibrosis, lo que puede llevar a cirrosis, fallo hepático y carcinoma hepatocelular (CHC). TNF- α media principalmente la endotoxina inducida por la necrosis del tumor y está implicado también en la carcinogénesis, en las metástasis, en la supervivencia de la célula cancerosa, en el crecimiento celular y en la diferenciación. ^{4,12,13}

En los síndromes endocrinos relacionados con la obesidad, el TNF- α es sobre-expresado en el tejido adiposo y existe evidencia que la resistencia a la insulina en el **Síndrome de Ovarios poliquísticos (SOPQ)** es secundaria a un defecto post-receptor.¹⁰ Mejía Montilla y colaboradores avalaron la capacidad del FNT-alfa para convertirlo en el candidato ideal para iniciar los eventos moleculares en este síndrome, su asociación a un incremento de la grasa corporal, al daño del endotelio vascular y al desarrollo de resistencia a la insulina en el SOPQ. Las especies de oxígeno reactivo y marcadores de inflamación, incluido el TNF, se han correlacionado positivamente con las concentraciones de andrógenos en pacientes con SOPQ. El mecanismo por el que se produce la resistencia a la insulina puede originarse por la asociación de esta citoquina y las especies reactivas de oxígeno, del estrés oxidativo, y por activación de vías de señalización asociadas. ^{10,14}

Existen múltiples estudios que relacionan el **síndrome metabólico** y otras comorbilidades en pacientes con **Psoriasis** al distinguir el aumento en la actividad

inmunológica de las células T, pues comparten las mismas rutas en el proceso de inflamación y los estados proinflamatorio (concentraciones elevadas de proteína C reactiva) y protrombótico (concentraciones plasmáticas elevadas del inhibidor del activador del plasminógeno 1 y fibrinógeno, otro reactante de fase aguda), que se interconectan y relacionan con concentraciones elevadas de citoquinas, en especial el TNF- α .^{15,16}

En la **EPOC**, la respuesta inflamatoria se caracteriza por un aumento del infiltrado celular compuesto por TNF como marcador inflamatorio en estos pacientes, constatándose un incremento de los valores de mediadores inflamatorios circulantes en sangre como la PCR (Proteína C Reactiva), fibrinógeno, leucocitos, TNF, e IL 6 y 8. En modelos animales el TNF induce cambios patológicos. En los ratones, la ampliación del espacio aéreo, pérdida de espacios aéreos pequeños, aumento del colágeno, septos pleurales espesados y aumento del volumen de la cavidad torácica y pulmonar son algunos de los cambios mediados por la sobreexpresión de TNF- α . Se han encontrado concentraciones incrementadas de TNF- α en esputo inducido, líquido de lavado broncoalveolar y biopsias bronquiales de pacientes con EPOC en comparación con fumadores sanos. El TNF está involucrado en fase temprana de la broncoconstricción. Se ha asociado que el TNF- α forma parte de la fisiopatología de la pérdida de peso en pacientes con EPOC, pues se le atribuye al TNF- α la disfunción muscular esquelética, a través de su efecto directo en la diferenciación celular del músculo esquelético, disminución en el contenido total de proteínas y pérdida en el contenido de cadenas pesadas de miosina.³

En relación a la disfunción endotelial, el TNF- α , posee un papel central en el desarrollo inicial y progreso de la placa ateromatosa se invocan las actividades que esta citoquina provoca en la disfunción del endotelio, por la inducción de cambios morfológicos y funcionales que han sido catalogados como activación endotelial. La concentración de TNF- α se eleva de manera importante a nivel local generando, junto con la presencia local de diversos factores conocidos de riesgo, un microambiente autopertpetuable que favorece el desarrollo de la lesión ateromatosa.⁸

El TNF- α incrementa la permeabilidad del endotelio y la adherencia de leucocitos a esta monocapa a través de la inducción de moléculas de adhesión celular como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1. El TNF- α activa la quimiotaxis de leucocitos de manera

directa o a través de la secreción endotelial de quimiocinas como la IL-8 y la MCP-1, lo que favorece su migración a los sitios de lesión vascular. Lo anterior, explica por qué los monocitos y ciertos subtipos de linfocitos T están presentes en la lesión aterosclerótica. Además, el TNF- α influye en los eventos inflamatorios vasculares al regular la secreción endotelial de IL-1 e IL-6 e inducir la actividad de ciclooxygenasa y por ende la síntesis de prostaciclina. ⁷

Varias líneas de investigación indican a esta citoquina como predictor independiente de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca y clase funcional avanzada, así como en la fase crónica del **infarto de miocardio** (IM). La ubicuidad y la función de sus dos receptores le proporcionan la capacidad de modular una diversidad de procesos inflamatorios implicados tanto en el **síndrome coronario agudo (SCA)** como en el desarrollo de insuficiencia cardiaca debido a su acción inotrópica negativa, entre otras. En la isquemia miocárdica aguda se produce un aumento de la síntesis de TNF α en el miocardio y es conocido que sus concentraciones en sangre aumentan rápidamente. ^{7,8,11}

El **síndrome periódico asociado al receptor del factor necrosis tumoral**, se caracteriza por episodios de fiebre prolongada, mialgias, dolor abdominal, eritema cutáneo migratorio, conjuntivitis o edema periorbitario, con un patrón de herencia autosómico dominante. En la genética del síndrome se han identificado las mutaciones causantes de la enfermedad en el gen que codifica para la superfamilia 1 A del receptor del causado por mutaciones del gen TNFRSF1A que codifica para el receptor 1 del TNF, el cual disminuye el nivel de TNFRSF1 soluble, lo que conduce a la neutralización del TNF- α . Aunque bajo condiciones de reposo la mayoría del TNFR1 es almacenado dentro del aparato de Golgi, una fracción de este pool intracelular global es transportada a la superficie de la célula, donde sufre clivaje y el TNFR1 soluble es liberado al torrente sanguíneo, donde se une al TNF libre circulante y atenúa la inflamación. En el TRAPS hay un defecto del desprendimiento del receptor que da lugar a una señalización continua por TNF, y deviene en una respuesta inflamatoria. Otros investigadores plantean la retención intracelular de los receptores mutantes en el retículo endoplásmico producto a la oligomerización anormal de dichos receptores a través de uniones disulfuro no fisiológicas, lo cual en determinadas circunstancias podría estimular la producción de citocinas proinflamatorias. ¹⁷

En la **Artritis reumatoide** el TNF- α es el mensajero de proteína responsable de iniciar y magnificar la reacción de inflamación que padecen los pacientes. Otras citoquinas tipo señalizador, como la IL-1 IL-6, IL-8, y la endotoxina, pueden estimular a los macrófagos para que en la superficie produzcan TNF. A partir de aquí, una enzima separadora de alfa en el TNF (TACE) ayuda a la liberación del TNF. Una vez que el TNF se encuentra en la solución, se puede unir a los receptores solubles o a la superficie de linfocitos. Los dos receptores solubles disponibles para que se produzca la unión se llaman P55 y P75. El FNT debe unirse a estos dos receptores antes de poder incorporarse a la superficie de las células. Esto permite a los leucocitos unirse a los vasos sanguíneos y después colocarse entre las células de la pared de vasos, para de allí migrar al área de inflamación (en caso de artritis, hacia las articulaciones). El FNT- α incrementa la producción de metaloproteinasas (MMP) que destruyen el cartílago y también estimula la producción de la interleucina-1 (IL-1), que activa a los osteoclastos, ocasionando resorción y destrucción de la arquitectura de las articulaciones con el transcurso del tiempo. ¹⁸⁻²⁰

En la infección por **Dengue** estudios genéticos recientes explican un riesgo mayor de manifestaciones hemorrágicas en individuos capaces de producir altos niveles de esta citoquina, así como por estudios cinéticos del TNF- α en suero o plasma en la fase aguda de la enfermedad, que es liberado por los monocitos infectados por Dengue, e induce en las células endoteliales vasculares la producción de especies nitrógeno y oxígeno – reactivas y finalmente, la muerte por apoptosis de estas, lo que lleva a extravasación de plasma y trombocitopenia. Varios autores lo han vinculado a la hemorragia en el paciente grave, aunque es obvio que su expresión no es aislada en el contexto de la red de citoquinas y las vías de activación a que ellas pertenecen. ⁶

No debemos dejar de mencionar los múltiples reportes de la alta producción de mediadores inflamatorios en neumonía causada por coronavirus humanos como **el SARS, MERS y COVID-19**, que resultan mortales y que agravan el desarrollo de la enfermedad. La tormenta de citoquinas en COVID-19 es la respuesta inmunológica descontrolada que se ha identificado en casos graves de la infección, y provoca daño tisular. **La tormenta de citoquinas** se identifica principalmente como la alta producción de interleucina IL-1 β (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6) y **TNF- α** , entre otras que provocan inhibición de la diferenciación de células T y es la causa de gravedad de la enfermedad y muerte en pacientes con COVID-19. ²¹⁻²²

Existen múltiples datos que indican que el TNF- α está implicado en la génesis de **tumores** e incluso en su crecimiento y metástasis. El SNP que se encuentra en la posición -308 en el promotor de TNF (-308G/A) ha sido asociada con la susceptibilidad a padecer varios tipos de cáncer. Por el contrario, el alelo -238A en el promotor del TNF- α está asociado con un menor riesgo de padecer cáncer. Además, puede promover angiogénesis, promueve la movilidad de las células del tumor y estimula la actividad tanto de fibroblastos como de macrófagos. Por ejemplo, en el melanoma, el TNF- α exhibe un efecto antiproliferativo que comparte con la IL-1 α y el TGF, y a su vez induce la producción de colagenasas de tipo IV. Estos resultados indican que las citoquinas pleiotrópicas pueden tener efectos positivos y negativos simultáneamente en varios pasos de la progresión tumoral.^{8,23}

La terapia Anti TNF - α

En cuanto a los enfoques terapéuticos que bloquean específicamente el efecto biológico del TNF- α , se ha descrito el uso de anticuerpos monoclonales anti-TNF - α , ya sea quiméricos (Infliximab), humanizados (CDP571), o completamente "humanos" (D2E7). Alternativamente, se ha empleado terapia basada en el uso de receptores solubles de TNF- α (TNFR1 -Lenercept- y TNFR2 -Etanercept-). Existen numerosos ensayos clínicos, en que las drogas mencionadas, han demostrado su eficacia en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR)^{19,24} y la enfermedad de Crohn²⁵, estando disponibles en la práctica clínica.

El efecto antitumoral del TNF- α podría incluir también respuestas inmunes que inhibirían la formación del tumor, sería el caso por ejemplo de la destrucción del estroma tumoral mediante linfocitos T citotóxicos, sin embargo se ha obstaculizado por sus efectos adversos y se emplea el mismo potenciando la actividad sinérgica del TNF- α junto con drogas quimioterapéuticas, que es una consecuencia de la hiperpermeabilidad inducida por el primero, y como consecuencia logra un aumento de la permeabilidad a lo largo del tumor, facilitando la distribución y acumulación de la droga en el mismo, lo que provoca una mejor exposición de las células malignas al fármaco en cuestión.^{3,18}

Conclusiones:

El TNF- α , por sus múltiples funciones, es una citoquina proinflamatoria con varios polimorfismos de un solo nucleótido. Es evidente que el análisis de los aspectos genéticos, moleculares y celulares del TNF- α , permiten una mejor interpretación de los mecanismos fisiopatogénicos en síndromes metabólicos y endocrinos, en el SCA, en la EHA y EHNA, en la EPOC, en enfermedades autoinmunes como Artritis Reumatoide, en el TRAPS, así como infecciones virales como el Dengue y la COVID - 19, lo que puede abrir la posibilidad de definir puntos clave de intervención en el diagnóstico, conducta y pronóstico para con estas entidades.

Referencias Bibliográficas

1. Ossa Londoño, JE. El factor de necrosis de los tumores o caquectina. Iatreia [Internet].1988 [citado 19 Sep 2020];1 (2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-in/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=82335&indexSearch=ID>
2. Vélez F. Fundamentos de Inmunología Básica y Clínica [Internet]. España: Elsevier; 2009. [citado 15 Sep 2020]:[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://issuu.com/fernandovelez7/docs/name701774>
3. Silva Paredes C, Bello L M, Bermúdez Valmore. Factor de necrosis tumoral como marcador inflamatorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. AVFT [Internet]. 2017 [citado 21 Sep 2020];36(1):[aprox. 3 p.]. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0798-02642017000100003&script=sci_arttext
4. Lambertucci F. Rol del receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNFR1) en la patogénesis de la enfermedad del hígado graso no alcohólico [tesis]. Argentina: Universidad Nacional de Rosario; 2019. Disponible en: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/181184/1/Tesis%20Doctoral%20Lambertucci%20Flavia.pdf>
5. José Manuel Fragoso JM, Vargas Alarcón G, Jiménez Morales S, Reyes Hernández OD, Ramírez Bello J. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética. Gac Med Mex [Internet]. 2015 [citado 21 Sep 2020];150: [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2014/gm144i.pdf>

6. Pérez Díaz AB. Citoquinas reguladoras de la inflamación y mediadores de citotoxicidad en la infección por dengue. [tesis]. Ciudad de la Habana: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí; 2010. Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php/index.php?P=DownloadFile&Id=440>
7. Bobadilla B, Ruedlinger J, Saavedra N, Potthoff M, Lanás F, Salazar L, et al. Asociación de polimorfismos del gen factor de necrosis tumoral (TNF) con el desarrollo de reestenosis de stent post angioplastia coronaria. Rev Chil Cardiol [Internet]. 2016 [citado 21 Sep 2020];35:[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcardiol/v35n2/art01.pdf>
8. De la Cruz Conde JC. Citoquinas proinflamatorias: participación en la modulación del Melanoma Experimental B16. [tesis]. Universidad País Vasco;2014. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/dctes?codigo=98117>
9. Ramírez Alvarado MM, Sánchez Roitz CO. El factor de necrosis tumoral- α , la interleuquina-8 y la resistencia a la insulina en mujeres obesas. Rev Venez Endocrinol Metab [Internet]. 2017 [citado 21 Sep 2020];15(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/rvdem/v15n2/art03.pdf>
10. Garza Garza MA, Delgadillo Guzmán D. Implicación del factor de necrosis tumoral alfa en el síndrome de ovario poliquístico. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2020 [citado 21 Sep 2020];88(6):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Mario_Garza-Garza/publication/341782148_Implicacion_del_factor_de_necrosis_tumoral_alfa_en_el_sindrome_de_ovario_poliquistico_Involvement_of_TNF-Alpha_in_the_polycystic_ovary_syndrome/links/5ed440a892851c9c5e71d095/Implic.pdf
11. Tahina Navas C. Factor de necrosis tumoral alfa, perfil lipídico y presión arterial en adolescentes embarazadas controladas en el Hospital Materno Infantil "Doctor José María Vargas". Junio 2013 –diciembre 2014. Vitae [Internet]. 2016 [citado 21 Sep 2020];66:[aprox. 8 p.]. Disponible en:https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_5363.pdf
12. Perea Varela C. Mecanismos moleculares que relacionan la obesidad con el carcinoma hepatocelular [tesis]. España: Universidad Complutense; 2016. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/50232/1/CYNTHIA%20PEREA%20VARELA.pdf>

13. Jhoalmis Sierra Castrillo J, Gómez Rave LJ. Asociación de los niveles de adiponectina y del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) con la albuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Med Lab [Internet]. 2017 [citado 21 Sep 2020];23(5,6):[aprox. 14 p.]. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2017/myl175-6e.pdf>

14. Mejía Montilla J, Álvarez Mon M, Reyna Villasmil E, Torres Cepeda D, Santos Bolívar J, Reyna Villasmil N, et al. Factor de necrosis tumoral alfa plasmático en mujeres obesas y no obesas con síndrome de ovarios poliquísticos. Rev peru ginecol obstet [Internet]. 2016 [citado 21 Sep 2020];62(3):[aprox. 14 p.]. Disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v62n3/a03v62n3.pdf>

15. Santos Paim de Oliveira MF, de Olivera Rocha, Viera Duarte G. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. An Bras Dermatol. 2015[citado 16 Sep 2020];90(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962015000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en

16. Valdés Solís E, Colorado García LM, Lozano Nuevo JJ, Rubio Guerra F. Asociación entre la severidad de la psoriasis en placas y el síndrome metabólico. Med Int Méx. 2016 [citado 18 Sep 2020];32(2):[aprox.10 p.]. Disponible en:

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim162f.pdf>

17. Sánchez Segura MC, Marsán Suárez V, Pino Blanco D, Díaz Domínguez G, Macías Abraham C. Aspectos más relevantes del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2018 [citado 21 Sep 2020];34(1):[aprox. 16 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v34n1/a02_556.pdf

18. Aguilar del Rey FJ, García Portales R, Haro Liger M, Rodríguez Andreu J, Casals Sánchez JL, Pérez González R. Efecto del bloqueo del factor de necrosis tumoral sobre el metabolismo óseo en las enfermedades inflamatorias articulares crónicas. Med Clin (Barc) [Internet]. 2016 [citado 21 Sep 2020];147(2):[aprox. 4 p.].

Disponible en:

https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0025775316300616.pdf?locale=es_ES&searchIndex=

19. Martínez Estupiñán LP. Influencia del bloqueo del factor de necrosis tumoral-alfa sobre los niveles del factor reumatoide y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados en pacientes con artritis reumatoide [tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2016. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/38468/1/T37527.pdf>
20. Castro Villegas MC. Cambios en la expresión de los niveles de micrnas en suero de pacientes con artritis reumatoide en respuesta al tratamiento con terapia bloqueadora del factor de necrosis tumoral alfa [tesis]. España: Universidad de Córdoba; 2016. Disponible en: <https://helvia.uco.es/xmlui/bitstream/handle/10396/13769/2016000001435.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
21. López Pérez GT, Ramírez Sandoval MLP, Torres Altamirano MS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. Rev Inm Ped [Internet]. 2020 [citado 20 Sep 2020];29(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/93321>
22. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X. Characteristics of lymphocyte and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia(NCP)MedRxiv [Internet]. 2020 [citado 20 Sep 2020];29(1): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
23. Rey Caro LA, Pinzón P, Cruz Rodríguez N. Mecanismos moleculares emergentes y células madre leucémicas en la quimiorresistencia de tumores hematológicos. Salud UIS [Internet]. 2020 [citado 21 Sep 2020]; 52(2):[aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7476098.pdf>
24. Martínez Estupiñán LP. Influencia del bloqueo del factor de necrosis tumoral-alfa sobre los niveles del factor reumatoide y anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados en pacientes con artritis reumatoide [tesis]. España: Universidad Complutense de Madrid; 2016. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/38468/1/T37527.pdf>
25. Rodríguez Gutiérrez D, Cervantes Peláez D, Rojas Peláez Y. Infliximab como alternativa terapéutica en la enfermedad de Crohn perianal fistulizante. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [citado: fecha de acceso]; 24(4): e4420. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4420>