

# CITOQUINAS Y ENFERMEDADES REUMATICAS

REYNALDO BADILLO ABRIL\*

## RESUMEN

Las citoquinas son moléculas proteicas extracelulares que influyen la proliferación, migración, y comportamiento de numerosos tipos celulares. Una de las actividades fisiológicas de las citoquinas es la defensa del huésped. De este modo, estas sustancias controlan el desarrollo de diferentes linajes de leucocitos, activan procesos inflamatorios y mecanismo inmunes y participan en la reparación de tejidos dañados.

Se ha establecido que las citoquinas también juegan un importante papel patológico en varias enfermedades inflamatorias e inmunes. En las enfermedades reumáticas, las acciones de algunas citoquinas parecen no ser opuestas y esto ha generado la idea que la inhibición de las citoquinas podría ser una meta deseable en su tratamiento. Para este fin, varios inhibidores de la liberación de o de actividad de las citoquinas, y a sea de tipo biológico o farmacológico, han sido desarrollados y puestos en práctica en modelos animales y pacientes con enfermedades reumáticas.

La investigación sobre las citoquinas ha dado lugar a nuevos enfoques en el tratamiento de las enfermedades reumáticas y contribuye a dar nuevos conceptos sobre los factores genéticos que predisponen a estos desórdenes.

## ABSTRACT

Cytokines are extracellular signalling molecules that influence the proliferation, migration and behavior of many cell type. One physiological role of the cytokine system is in host defense. Thus cytokines control the development of leukocyte lineages, activate inflammatory and immune mechanisms and participate in the repair and remodeling of damaged tissue.

It has now been established that cytokines also play important pathological roles in inflammatory and immune diseases. In rheumatic diseases, the actions of some cytokines appear to be unopposed and this has given rise to the idea that inhibition of cytokines would be a desirable goal in the treatment. To this end, several biological and pharmaceutical inhibitors of release or activities have been developed.

Thus cytokine research has given rise to new approaches to the treatment of rheumatic diseases and is beginning contribute new insights into the genetic factors that predispose to these common disorders.

## PALABRAS CLAVES

Enfermedades Reumáticas, Citoquinas, Interleuquinas, Factor Estimulante de Colonias, Interferón, Factor de Necrosis Tumoral.

## INTRODUCCION

Las diferentes especies del reino animal han desarrollado ciertas estrategias para defenderse de los agentes invasores y del daño a sus tejidos. Los mamíferos incluyendo al hombre, poseen diversas sustancias de tipo proteico, elaboradas por las células que participan en el proceso de defensa: las cuales operan como señales intercelulares que regulan el crecimiento, la diferenciación y el funcionamiento de las células comprometidas en la inmunidad y la inflamación a nivel local y sistémico.

Actualmente estas proteínas son conocidas como citoquinas. Con el advenimiento de la biología molecular y la tecnología recombinante, es posible obtenerlas en cantidades suficientes para su uso en la investigación y aplicación clínica.

Las manifestaciones de las enfermedades reumáticas son resultados de la inflamación en uno o varios órganos (sinovia, riñón, serosas, etc.). Probablemente el proceso inflamatorio está determinado por fenómenos autoinmunes<sup>(1)</sup>, aún no suficientemente aclarados.

El mejor conocimiento de la estructura, función y efectos farmacológicos de las citoquinas ha permitido una mayor comprensión de la patogénesis de las enfermedades reumáticas y posibilidades más racionales de manejo.

---

\* MD. Internista Reumatólogo. Profesor Departamento de Medicina Interna. Universidad Industrial de Santander.

Esta actualización tiene un doble objetivo:

1. Revisar los informes recientes en relación con la importancia de las citoquinas en reumatología.
2. Llamar la atención sobre este tema de investigación que marca el nacimiento de una nueva era terapéutica de las enfermedades reumáticas.

## CARACTERISTICAS GENERALES DE LAS CITOQUINAS

Estos polipéptidos participan en las respuestas inmune normal y anormal. Son producidas por diversas células y actúan sobre otras células, principalmente del sistema inmune y hematopoyético. Las células respondedoras tienen un receptor, permite la endocitosis del complejo e inicia una serie de señales intracelulares, no completamente aclaradas, que conducen a la proliferación y activación de la célula receptora<sup>(2)</sup>. El sistema de citoquinas es regulado por un mecanismo de retroalimentación inhibitorio; tiene también un mecanismo de estimulación autocrina (célula capaz de responder a su propia citoquina).

Las citoquinas conocidas son: Interleuquinas (IL), los interferones (IFN) y el factor de necrosis tumoral (FNT) o caquectina. Los diferentes factores de crecimiento de células hematopoyéticas son también considerados como citoquinas. Enumera las principales citoquinas y sus funciones primordiales (Tabla 1).

Analizaremos brevemente sus acciones en el sistema inmune normal:

Cuando una sustancia extraña ingresa al organismo, las células presentadoras de antígenos (principalmente el macrófago), la degradan y exponen sobre su superficie las partículas más antigénicas al igual que sus antígenos propios (moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad). El linfocito T (LT) ayudador, por medio de un receptor específico reconoce este complejo (antígeno propio-antígeno extraño). Este encuentro lleva a la producción de varias citoquinas por las células presentadoras del antígeno y las propias células T ayudadoras<sup>(3)</sup>.

La IL-1 (producida por las células fagocíticas) activa al LT ayudador, que a su vez elabora IL-2 e IFN gamma. La IL-2 estimula la proliferación de linfocitos T y B, con una mayor respuesta de las

células que están siendo activadas y expresando un receptor de alta afinidad para la IL-2. El IFN gamma activa los macrófagos, incrementando el procesamiento del antígeno y la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad<sup>(1)</sup>. El LT produce también IL-3, factor estimulador de diferentes líneas de células precursoras hematopoyéticas; IL-4, IL-5 e IL-6, factores de proliferación y diferenciación de LB<sup>(4)</sup>. Los macrófagos al ser estimulados por el IFN gamma secretan IL-1 y FNT o caquectina, principales mediadores de las respuestas inflamatorias.

Bajo la influencia de IL-2, los LT proliferan y últimamente se diferencian en subgrupos de células fenotípicamente distintas, con funciones ayudadoras, supresoras, supresoras/inductoras o citotóxicas, las cuales influyen sobre otras células del sistema inmune, así como células no linfoides<sup>(5)</sup>. La interacción de varias citoquinas, juegan un papel crítico en la progresión de la célula B, desde el estado de reposo a uno proliferativo y finalmente a la diferenciación y secreción de inmunoglobinas específicas contra el antígeno que desencadenó la respuesta inmunológica<sup>(6)</sup>.

En las enfermedades reumáticas, la interacción compleja de factores ambientales, genéticos, hormonales e inmunológicos, determinan las manifestaciones clínicas. Dado el papel preponderante de las citoquinas como mediadoras de las reacciones inmunes, es muy probable que ellas estén involucradas en la patogénesis de estas enfermedades.

Describiremos una por una estas sustancias, su estructura, funciones, las anomalías reportadas en las diferentes enfermedades reumáticas y por último sus potencialidades terapéuticas.

**IL-1:** Dos genes producen dos polipéptidos con actividad del IL-1, alfa y beta; en su forma activa ambos tienen un peso molecular de 17.000. Aunque solo comparten 26% de la secuencia de aminoácidos, tienen funciones similares y actúan sobre un receptor común<sup>(3)</sup>.

Es producida principalmente por macrófagos activados, también por LT y LB y otros tipos celulares. La IL-1 es un mediador central en las respuestas del huésped a la invasión microbiana, inflamación y reacciones inmunológicas. Los efectos biológicos que produce, manifestados en las primeras horas

**Tabla 1.**  
Citoquinas.

CITOQUINAS	FUENTE PRINCIPAL	ACCIONES
IL-1	Macrófago. Célula Dendrítica. Fibroblasto. Célula Endotelial. Célula B.	Activación Células T y B. Activación Neutrófilo y Macrófago. Mediación de Inflamación.
IL-2	Célula T y Células asesinas naturales (NK).	Proliferación, maduración y activación de cels. T.
IL-3	Célula T.	Estimulación células precursoras hematopoyéticas.
IL-4	Célula T.	Proliferación y diferenciación células B.
IL-5	Célula T.	Proliferación células B y eosinófilos.
IL-6	Célula T. Fibroblasto. Macrófago.	Diferenciación células B. Proliferación células T. Estimulación de hepatocito.
IL-7	Célula estroma médula ósea.	Proliferación Precursores células B y Timocitos
IFN GAMMA	Células T y NK.	Activación Macrófagos. Células mitóticas y B. Antiviral.
IFN	Macrófagos - Monocitos. Linfocitos. NK.	Mediador inflamación. Efectos Metabólicos.



después de la infección o injuria tisular, ocurren en casi todos los órganos y tejidos del cuerpo<sup>(7)</sup>. Sus acciones incluyen estimulación de la proliferación de células hematopoyéticas. Induce la síntesis de reactantes de fase aguda por el hígado y de prostaglandinas y colagenasa por fibroblastos y condrocitos. En el sistema nervioso central induce fiebre por liberación de prostaglandina E<sub>2</sub> en el hipotálamo, disminuye el apetito e incrementa las ondas lentas del sueño<sup>(2, 8, 9)</sup> (Tabla 2).

El papel de la IL-1 como estimulador y sostenedor de la respuesta inflamatoria en las enfermedades reumáticas es motivo de intensas investigaciones.

Los genes de IL-1 alfa y beta está activados en células sinoviales de pacientes con artritis reumatoidea (AR)<sup>(10,11)</sup>. Las células sinoviales humanas producen IL-1 después de la exposición a cristales de uratos monosódicos y pirofosfato cálcico, reconocidos agentes productores de artropatías inflamatorias<sup>(12,13)</sup>.

La IL-1 incrementa la liberación de prostaglandinas, enzimas proteolíticas (colagenasa, proteoglucanasa, metaloproteasas) y radicales tóxicos de oxígeno por los neutrófilos, monocitos, condrocitos, fibroblastos y células sinoviales<sup>(14,15)</sup>; además inhibe la síntesis de proteoglucanos por condrocitos. Estos efectos combinados inducen la resorción de la matriz cartilaginosa y ósea, eventos importantes en las diferentes artritis inflamatorias. Niveles significativos de esta citoquina se han detectado en líquidos y tejidos sinoviales de pacientes con AR, osteoartritis y enfermedad de Lyme, donde se supone, contribuye al daño tisular local<sup>(16,19)</sup>. En animales de experimentación, la aplicación intraarticular de IL-1 recombinante, reproduce los hallazgos de una artritis inflamatoria, con aumento de células en la cavidad articular y degradación de proteoglucanos<sup>(15)</sup>. Observaciones que son evidencia directa del papel de esta citoquina en algunas artropatías experimentales y de humanos.

Las concentraciones séricas de IL-1 beta, suelen ser más altas en pacientes con AR que en normales, estas elevaciones se correlacionan con los indicadores clínicos y paraclínicos de actividad de la enfermedad<sup>(20)</sup>.

Un reciente estudio demostró relación entre los niveles séricos altos de esta citoquina y la anemia en pacientes con AR<sup>(21)</sup>, sugiriendo que la IL-1 puede ser un inhibidor humoral de la eritropoyesis en estas

condiciones. Por otra parte, la IL-1 beta recombinante estimula la inducción y expresión de los genes de la IL-1 alfa y beta en monocitos y fibroblastos sinoviales<sup>(22)</sup>; esta autoinducción de la expresión del gene puede servir para amplificar y sostener la respuesta inmune anormal en sitios de inflamación crónica.

Estos hallazgos demuestran la importancia de esta citoquina en la generación, daños destructivos locales, manifestaciones sistémicas y mantenimiento del proceso inflamatorio en artropatías crónicas como AR y osteo-artritis.

Inhibidores de IL-1 se encuentran en sangre y orina de pacientes febriles, mujeres embarazadas y artritis reumatoidea juvenil que cursan con fiebre<sup>(1, 23, 24)</sup>. Uno de estos inhibidores ha sido identificado y su gene clonado<sup>(1)</sup>.

**IL-2:** La IL-2 humana ha sido purificada y homogenizada, corresponde a una glicoproteína de 15.000 de peso molecular. Es secretada por LT y células asesinas naturales después de su activación de varios subgrupos de LT estimulados, LB, monocitos y células asesinas naturales<sup>(2,3)</sup>.

Rápidamente después de su activación, los LT expresan receptores para IL-2; la expresión alcanza niveles máximos en dos días y luego desciende. El modelo de receptor actual, supone que la unión ocurre cuando la IL-2 interactúa simultáneamente con residuos de ambas cadenas de polipéptidos, sin embargo la internalización celular de IL-2 es mediada únicamente por uno de ellos, el polipéptido 75 o cadena alfa<sup>(3,9)</sup>.

Los receptores de IL-2 han sido caracterizados en humanos y se expresan en gran número sobre LT activados; también en LT en reposo, LB y otras células<sup>(25)</sup>. Este receptor se detecta además en sobrenadantes de cultivos de células T estimuladas y en sangre de pacientes con enfermedades autoinmunes y malignidades derivadas de células T<sup>(26)</sup>. Así, el receptor soluble de IL-2 sirve como índice de activación de células linfoides.

Pacientes con AR Sjogren, y lupus eritematoso sistémico (LES), tienen deficiencia en la producción y respuesta a la IL-2<sup>(27, 29)</sup>. Se postula que esta hiposecreción es una manifestación de «agotamiento celular»<sup>(30)</sup>. En LES esta anormalidad no se correlaciona con actividad de la enfermedad ni con el tratamiento inmunosupresor; ocurre también en

**Tabla 2.**  
Efectos biológicos de IL-1.

CELULA BLANCO	EFECTOS
Basófilos.	Degranulación, liberación de Histamina
Linfocitos B.	Aumenta secreción de Anticuerpos. Proliferación. Expresión de Receptoras
Células Endoteliales.	Proliferación. Producción de Prostaglandinas. Incrementa adherencia de Neutrófilos Aumenta actividad coagulante.
Células Epiteliales.	Proliferación. Secreción de Colágeno. Pro- ducción de prostaglandinas de colagenasa. Producción de Factores estimulantes de colonias.
Hepatocitos.	Elevación de proteínas de fase aguda. Incrementa cobre plasmático. Disminuye albúmina, hierro y zinc plasmáticos.
Hipotalamo.	Fiebre inducida por Prostaglandinas. Afecta Somnolencia. Liberación de molécula. Movilización quimiotáctica. Activación metabólica.
Monocitos.	Movilización quimiotáctica. Activación metabólica.
Linfocito T.	Proliferación. Actividad citotóxica. Incre- mento en la producción de citoquinas. Expresión de receptores para IL-2.
Condrocitos.	Producción de Enzimas proteolíticas y prostaglandinas. Inhibición de síntesis de proteoglicanos.
Ostoblastos.	Proliferación. Producción de Colágeno
Células Sinoviales.	Proliferación. Producción de Colagenasa y Prostaglandinas.

familiares sanos de estos pacientes, sugiriendo la participación de factores genéticos<sup>(31)</sup>.

A diferencia de lo que ocurre en las anteriores enfermedades, en esclerosis sistémica se encuentra un significativo incremento en las concentraciones séricas de IL-2 y en la producción de ésta por linfocitos estimulados invitro<sup>(32, 33)</sup>. Los niveles altos se correlacionan positivamente con la progresión del compromiso fibrótico de piel y la duración de la enfermedad<sup>(33)</sup>. Estos resultados son un indicio más de la importancia de la inmunidad por células, en esta enfermedad.

En LES activo, la expresión de receptores de IL-2 sobre la superficie de LB de sangre periférica, está incrementada cuando se compara con LES inactivo y controles normales<sup>(30)</sup>. Además pacientes con AR, LES y esclerosis sistémica, tienen niveles sanguíneos elevados de este receptor que se correlacionan con la actividad de la enfermedad<sup>(34, 36)</sup>. Por lo tanto, el nivel sérico del receptor de IL-2 sirve como un indicador confiable de actividad en enfermedades que se caracterizan por activación del sistema inmune.

Se ha detectado inhibidores de IL-2 en líquidos corporales de pacientes con AR<sup>(37,9)</sup>; la actividad del inhibidor fue baja en líquido sinovial y elevada en sangre, sugiriendo que señales inhibitorias inadecuadas ocasionan aumento de esta citoquina a nivel sinovial, circunstancia que podría contribuir al proceso inflamatorio local.

Altas dosis de IL-2 recombinante han sido utilizadas para restaurar la inmunocompetencia en pacientes con diversas neoplasias. La administración está asociada con toxicidad notoria, como la retención de líquidos que puede llevar a edema pulmonar<sup>(40)</sup>. Las artalgias son comunes y se ha descrito la inducción de una poliartritis inflamatoria en un paciente con la infusión de IL-2 y células asesinas naturales activadas por linfoquinas para manejar un cáncer metastásico<sup>(41)</sup>. Esta complicación puede dar más indicios sobre la fisiopatología de las artritis inflamatorias.

En el laboratorio se han producido anticuerpos monoclonales contra el receptor IL-2 y se reporta modulación de respuestas inmunes con ellos en animales de experimentación<sup>(42)</sup>. Un reciente reporte describe los efectos benéficos con anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-2, en 2 de 3 pacientes con AR refractaria al tratamiento<sup>(43)</sup>.

### IL-3 Y FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS (CSF)

Estudios moleculares han definido cuatro sustancias con actividad de factores estimulantes de las colonias hematopoyéticas, que regulan la producción de las diferentes líneas de células sanguíneas: IL-3 o factor estimulante de múltiples colonias; factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); factor estimulante de granulocitos (G-CSF); y factor estimulante de macrófagos (M-CSF)<sup>(44,45)</sup>.

La IL-3 es producida por LT activados; el GM-CSF por linfocitos, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos; el G-CSF por macrófagos y el M-CSF por varias células, incluyendo los macrófagos. Las actividades del G-CSF y el M-CSF consisten en proliferación de neutrófilos y monocitos-macrófagos respectivamente. La IL-3 y el GM-CSF estimulan la proliferación de eosinófilos, megacariocitos y células eritroides. Adicionalmente la IL-3 estimula la proliferación de células citotóxicas naturales, mastocitos y células madres multipotenciales<sup>(44)</sup>.

Las acciones del GM-CSF no se limitan a las células precursoras sanguíneas, también estimula la actividad funcional de células maduras; los neutrófilos aumentan su capacidad de fagocitosis y citotoxicidad, así como la producción de anión superóxido en respuesta al estímulo quimiotáctico. Similares efectos se describen en macrófagos tratados con M-CSF, GM-CSF o IL-3<sup>(46)</sup>.

En el líquido sinovial de diferentes artropatías inflamatorias se detecta actividad de CSF<sup>(46)</sup>, sugiriendo que estos factores contribuirán a la patogénesis de estas enfermedades al regular la disponibilidad de células inflamatorias.

En AR activa que se encuentran células mieloides inmaduras precursoras de neutrófilos en médula ósea adyacente a las articulaciones comprometidas. La actividad de crecimiento mieloides de estas células fué medida en el suero de médula ósea de la epífisis tibial comprometida por una AR erosiva, encontrándose muy alta en comparación con controles normales<sup>(47)</sup>.

El efecto de este factor de crecimiento de células sanguíneas, puede jugar un importante papel en la patogénesis de AR, al acumular y activar neutrófilos en la cavidad articular.

Los CSF son de utilidad clínica reconocida en el manejo de estados de depresión medular inducida por quimioterapia, radiación o infecciones<sup>(48, 50)</sup>.

Algunos de estos factores, particularmente la IL-3, pueden ser útiles en el manejo de enfermedades reumáticas caracterizadas por citopenias (neutropenia, trombocitopenia) como el LES, el síndrome de Felty o cuando éstas sean producidas por la terapia.

**IL-6:** Conocida como factor de diferenciación de células B, es capaz de inducir secreción de inmunoglobulinas. Funciona además como factor de crecimiento mielóide semejante a los CSF; activa LT y estimula los hepatocitos para que produzcan proteínas de fase aguda<sup>(3)</sup>. Es producida principalmente por LT, monocitos y fibroblastos<sup>(51)</sup>.

Los niveles de IL-6 están elevados en el suero de niños con enfermedad de Still y adultos con AR<sup>(51,52)</sup>, también hay incremento en la actividad de esta citoquina en el líquido sinovial de pacientes con AR y gota, cuando se compara con osteoartritis<sup>(53,54)</sup>.

La concentración en el suero se correlaciona con la actividad clínica de la AR. Estas evidencias sugieren que la IL-6 está comprometida en la patogénesis de estas enfermedades reumáticas.

## INTERFERONES

Los IFN son un grupo de citoquinas reguladoras, producidas por células asesinas naturales y LT, en respuesta a una variedad de estímulos, que incluye virus, bacterias y mitógenos; también pueden ser inducidos por otras proteínas regulatorias como IL-1, IL-2 y factores estimulantes de colonias<sup>(55)</sup>.

Los IFN fueron descubiertos por sus actividades antivirales, pero además poseen funciones antiproliferativas y son moduladores de varias funciones del sistema inmune<sup>(55)</sup>. Existen tres clases de IFN: alfa, beta y gamma. Los alfa y beta son estructuralmente relacionados, se unen al mismo receptor y comparten efectos antivirales.

El IFN gamma, activa los macrófagos aumentando su capacidad tumoricida y de fagocitosis, de producción de IL-1, FNT y expresión de antígenos de histocompatibilidad. También aumenta la actividad de las células asesinas naturales<sup>(56)</sup>.

La producción de IFN en pacientes con AR y LES, es reportada como disminuida<sup>(57,58)</sup> o normal<sup>(27,59)</sup>. Varios estudios clínicos reportan que el IFN gamma recombinante, es una terapia sin efecto significativo<sup>(60)</sup> o ligeramente efectiva<sup>(61)</sup> para pacientes con AR.

Las concentraciones séricas de IFN alfa, medidas en pacientes con LES no tratados se encuentran elevadas y en estrecha relación con el grado de hipertemia, lo que no ocurre con las concentraciones séricas de IL-1 y FNT<sup>(62)</sup>. Estos resultados preliminares sugieren un papel en la generación de la fiebre por esta citoquina, en pacientes con LES.

El IFN gamma influencia el metabolismo del tejido conectivo; inhibe la síntesis de colágeno I y III por fibroblastos dérmicos y células sinoviales en cultivos<sup>(63)</sup>.

Estudios preliminares en pacientes con esclerosis sistémica, han mostrado que el IFN gamma recombinante es efectivo en esta enfermedad, con efectos adversos poco significativos<sup>(64)</sup>.

## FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (CAQUECTINA)

Se conocen dos polipéptidos con actividad de FNT: el alfa (caquectina) y beta (linfotoxina). Comparten solo 28% de homología en la secuencia de aminoácidos, pero tienen funciones similares y compiten por el mismo receptor.

Es sintetizado por un gran número de células<sup>(65)</sup>. Participa activamente en los procesos defensivos del huésped y en la inflamación. Dependiendo de su concentración, tiempo de exposición de los tejidos a su acción y la presencia simultánea de otros mediadores (IL-1 e INF gamma), sus efectos biológicos pueden ser benéficos o perjudiciales al huésped.

En pequeñas cantidades los efectos benéficos predominan, mediando respuestas defensivas y promoviendo la cicatrización. La liberación sistémica aguda puede llevar al choque séptico con grandes lesiones tisulares e incluso la muerte. La producción continuada provoca caquexia, al inhibir la lipoproteína lipasa, inducir anorexia, fiebre y anemia<sup>(66)</sup>. Promueve lisis de algunas células tumorales humanas y causa necrosis hemorrágica de cánceres implantados in vitro<sup>(65)</sup>.

Probablemente contribuye en la patogénesis de las enfermedades reumáticas, estimulando la resorción de cartilago y hueso (efectos compartidos con la IL-1) y activando células sinoviales para que produzcan prostaglandinas y enzimas proteolíticas<sup>(67)</sup>.

Actividad de FNT se encuentra en líquido sinovial de algunos pacientes con artropatías inflamatorias<sup>(68,69)</sup>, lo que sugiere alguna participación en las lesiones locales que acompañan estas enfermedades.

En ratones NZW (modelo experimental de nefritis lúpica autoinmune), se encuentran niveles reducidos de esta citoquina<sup>(70)</sup>. Pacientes con LES tienen niveles normales, pero en presencia de infección concomitante los niveles se elevan<sup>(71)</sup>.

Los conocimientos futuros sobre este factor, contribuirán a un tratamiento más racional y efectivo del cáncer, el choque séptico y algunas enfermedades reumáticas.

## EFFECTOS DE LOS MEDICAMENTOS SOBRE LA PRODUCCION DE CITOQUINAS

Los diferentes medicamentos utilizados en reumatología, tienen una eficacia clínica variable y a menudo impredecible. Aunque su mecanismo de acción no es completamente conocido, varios reportes en la literatura médica informan que algunos de ellos alteran *in vitro* la producción de citoquinas, efecto que puede explicar en parte sus acciones antireumáticas.

El mecanismo de acción de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) depende básicamente de la inhibición de las prostaglandinas, aunque no se excluye que algunos actúen sobre otras funciones celulares<sup>(72)</sup>.

Otros estudios han demostrado que algunos AINES (particularmente el ibuprofén), previenen varias de las acciones mediadas por la IL-1 y el FNT (choque, mortalidad, fiebre, anorexia, neutropenia, etc.) en modelos animales de experimentación.

El ibuprofén no evitó otros efectos mediados por estas citoquinas, como la inducción de proteínas de fase aguda, liberación de corticotropina, liberación de neutrófilos medulares, inducción de sueño, etc.

Estos resultados resaltan la habilidad de la IL-1 y el FNT en inducir la liberación de prostaglandinas, que a su vez producen numerosos efectos locales y sistémicos.

Después de una sola dosis de aspirina o varias dosis interdiarias administradas a hombres normales, la producción de IL-2 e IFN gamma *in vitro*, se aumenta significativamente<sup>(73,74)</sup>, esta elevación es evitada con prostaglandina E<sub>1</sub>, sugiriendo que la acetilación de la ciclooxigenasa del macrófago por la aspirina, es responsable del incremento de estas citoquinas.

La hidrocortisona inhibe la IL-1, IL-2, IL-3, FNT y el IFN gamma, afectando la transcripción del gene en forma directa. Tal efecto inhibitorio sólo es posible antes de la producción de estas citoquinas por las células<sup>(2)</sup>.

Estudios *in vitro* demuestran que los diferentes compuestos de oro, inhiben la producción de IL-1<sup>(75,76)</sup>, circunstancia que ayuda a explicar los efectos benéficos de estos medicamentos.

La ciclosporina interfiere en las primeras etapas de la activación del LT dependiente de IL-2<sup>(2)</sup>, reduciendo la función de LT y del LB dependiente del LT.

La dieta también influye en la síntesis de citoquinas. En personas sanas una dieta suplementada con ácidos grasos omega-3 (aceite de pescado marino), suprime la síntesis de IL-1 y FNT por células mononucleares<sup>(77)</sup>.

Los efectos benéficos de esta dieta en AR, pueden estar mediados en parte por la inhibición de estas citoquinas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pincus SH. Immunoregulation and experimental therapies. In: Mc Carty DJ, ed. Arthritis and allied condition. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989:622-645.
2. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek CR. Interleukins-Interferons. In: Stites DP, Stobo JD, Welle JV, ed. Basic Clinical Immunology. 6 th. ed. Los Altos, California. Appleton Langs. 1987:82-95.
3. O'Garra A. Peptide regulatory factors. Interleukins and the immuno system 1. Lancet 1989; 1:943-947.
4. O'Garra A. Peptide regulatory factors. Interleukins and the immune system 2. Lancet 1989; 1:1003-1005.
5. Fauci AS, Rosenberg SA, Sherwing SA, et al. Immunomodulators in clinical medicina. Ann Intern Med 1987; 106:421-433.
6. Hirano T, Yasukawa K, Harada H, et al. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. Nature 1986; 324:73-76.
7. Dinarello CA. Interleukin-1 and the effects of cyclooxygenase

- inhibitors on its biological activities, Bull N Y Acad Med 1989; 65:80-92.
8. Duff GW. Arthritis and interleukins. Br J Rheumatol 1988; 27:2-7.
  9. Malkovsky M, Sondel PM, Strober W, Dalglish AG. The interleukins in acquired disease. Clin exp Immunol 1988; 74:151-161.
  10. Buchan C, Barrett K, Turner M, et al. Production of immunoregulatory mRNA species within the rheumatoid joint (Abstract). Br J Rheumatol 1986; 25 (suppl 2):A 113.
  11. Duff GW, di Giovane F, Dickens E, et al. Tumour necrosis factor and interleukin-1 in arthritis. Immunobiology 1987; 175:10-11.
  12. Duff GW, Atkins R, Malawista SE. The fever of gout: Urate crystals activate endogenous pyrogen production from human and rabbit mononuclear phagocytes. Trans Assoc Am Physicians 1983; 96:243-245.
  13. Malawista SE, Duff GW, Atkins B, et al. Crystal-induced endogenous pyrogen production: A further look at gouty inflammation. Arthritis Rheum 1985; 28:1039-1046.
  14. Yaron I, Meyer FA, Dayer JM, et al. Some recombinant human cytokines stimulate glycosaminoglycan synthesis in human synovial fibroblast cultures and inhibit in human articular cartilage cultures. Arthritis Rheum 1989; 32:173-180.
  15. Pettipher ER, Higgs GA, Henderson B. Interleukin 1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:8749-8753.
  16. Wood DD, Ihrie EJ, Dinarello CA, Cohen PL. Isolation of an interleukin 1 like factor from human joint effusions. Arthritis Rheum 1983; 26:975-983.
  17. Wood DD, Ihrie EJ, Hamerman D. Release of interleukin-1 from human synovial tissue in vitro. Arthritis Rheum 1985; 28:853-862.
  18. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Evidence for the involvement of interleukin-1 in human osteoarthritic cartilage degradation: Protective effect of NSAID. J Rheumatol 1989; (suppl 18) 16:19-27.
  19. Beck G, Benach JL, Habicht GS. Isolation of interleukin 1 from joint fluids of patients with Lyme disease. J Rheumatol 1989; 16:800-806.
  20. Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, et al. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. Lancet 1988; 2:706-709.
  21. Maury CPJ, Andersson LC, Teppo AM, et al. Mechanism of anaemia arthritis: demonstration of raised interleukin 1 beta concentrations in anaemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythroleukaemia (HBI) cells in vitro. Ann Rheum Dis 1988; 47:972-978.
  22. Dalton BJ, Connor JR, Johnson WJ. Interleukin-1 induces interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta gene expression in synovial fibroblasts and peripheral blood monocytes. Arthritis Rheum 1989; 32:279-287.
  23. Prieur AM, Kaufmann MR, Griscelli C, Dayer JM. Specific interleukin-1 inhibitor in serum and urine of children with systemic juvenile chronic arthritis. Lancet 1987; 2:1240-1242.
  24. Seckinger P, Lowenthal JW, Williamson K, et al. A urine inhibitor of interleukin 1 activity that blocks ligand binding. J Immunol 1987; 139:1546-1549.
  25. Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. J Immunol 1985; 135:3172-3177.
  26. Tokano Y, Murashima A, Takasaki Y, et al. Relation between soluble interleukin 2 receptor and clinical findings in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 1989; 48:803-809.
  27. McKenna RM, Wilkins JA, Warrington RJ. Lymphokine production in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1988; 15:1639-1642.
  28. Linker-Israeli M, Quismorio FP, Horwitz DA. Further characterization of interleukin-2 production by lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1988; 15:1216-1222.
  29. Franchimont P, Reuter A, Vrindts-Gevaert Y, et al. Production of tumour necrosis factor-alpha, interferon-gamma and interleukin-2 by peripheral blood mononuclear cells of subjects suffering from rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatology 1988; 17:203-212.
  30. Wigfall DR, Sakai RS, Wallace DJ, Jordan SC. Interleukin-2 receptor expression in peripheral blood lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients: Relationship to clinical activity. Clin Immunol Immunopathol 1988; 47:354-362.
  31. Sakane T, Murakawa Y, Susuki N, et al. Familial occurrence of impaired interleukin-2 activity and increased peripheral blood B cells actively secreting immunoglobulins in systemic lupus erythematosus. Am J Med 1989; 86:385-390.
  32. Umehara H, Kumagai S, Ishida H, et al. Enhanced production of interleukin-2 in patients with progressive systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1988; 31:401-407.
  33. Kahaleh MB, LeRoy EC. Interleukin-2 in scleroderma: Correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. Ann Intern Med 1989; 110:446-450.
  34. Wolf RE, Brelsford WG. Soluble interleukin-2 receptors in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1988; 31:729-735.
  35. Campen DH, Horwitz DA, Quismorio FP, et al. Serum levels of interleukin-2 receptor and activity of rheumatic diseases characterized by immune system activation. Arthritis Rheum 1988; 31:1358-1364.
  36. Engel EE, Charley M, Steen VD, Medsger TA. Soluble interleukin-2 receptors in diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc). Arthritis Rheum 1989 (suppl) 32:S42.
  37. Yamagata N, Kobayashi K, Kasama T, et al. Multiple cytokine activities and loss of interleukin 2 inhibitor in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1988; 15:1623-1627.
  38. Smith MD, Haynes DR, Roberts-Thomson PJ. Interleukin 2 and interleukin 2 inhibitors in human serum and synovial fluid. I. Characterization of the inhibitor and its mechanism of action. J Rheumatol 1989; 16:149-157.
  39. Smith MD, Roberts-Thomson PJ. Interleukin 2 and interleukin 2 inhibitors in human serum and synovial fluid. II. Mitogenic stimulation, interleukin 2 production and interleukin 2 receptor expression in Rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and Reiter's syndrome. J Rheumatol 1989; 16:879-903.
  40. Rosenberg SA, Lotza MT, Muul LM, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. N Engl J Med 1985; 313:1485-1492.
  41. Lawson JL, Diffley D, Friedman SH, Crow MK. Adoptive immunotherapy with lymphokine-activated killer cells and IL-2 can result in inflammatory arthritis. (Abstract). Arthritis Rheum 1989; (suppl) 32:R 13.
  42. Tighe H, Friend PJ, Collier SJ, et al. Delayed allograft rejection in primates treated with anti-IL-2 receptor. Transplantation 1988; 45:226-228.
  43. Kyle V, Coughlan Rj, Tighe H, et al. Beneficial effects of monoclonal antibody to interleukin 2 receptor on activated T cell in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1989; 48:428-429.
  44. Clark SC, Kamen R. The human hematopoietic colony-stimulating factors. Science 1987; 236:1229-1237.
  45. Hanamura T, Motoyoshi K, Yoshida K, et al. Quantitation and identification of human monocytic colony-stimulating factor in human serum by enzymelinked immunosorbent assay. Blood 1988; 72:886-892.
  46. Williamson DJ, Begley CG, Vadas MA, Metcalf D. The detection and initial characterization of colony-stimulating factors in synovial fluid. Clin exp Immunol 1988; 72:67-73.
  47. Owaki H, Ochi T, Yamasaki K, et al. Elevated activity of myeloid growth factor in bone marrow adjacent to joints affected by rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1989; 16:572-577.
  48. Glaspy JA, Baldwin GC, Robertson PA, et al. Therapy for neutropenia in hairy cell leukemia with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. Ann Intern Med 1988; 109:789-785.

49. Scheinberg MA. Clinical trials with biological response modifiers in rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1988; 15:1056-1057.
50. Quesenberry PJ. Treatment of a marrow stem-cell disorder with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1989; 320:1343-1345.
51. Houssiau FA, Devogelaer JR, Van Damme J, et al. Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 1988; 31:784-788.
52. Field M, Chu C, Feldmann M, Maini RN. Interleukin-6 localization in rheumatoid arthritis. (Abstract). *Br J Rheumatol* 1989; (suppl 1) 28:50.
53. Degré M, Mellbye OJ, Clarke-Jensen O. Immune interferon in serum and synovial fluid in rheumatoid arthritis and related disorders. *Ann Rheum Dis* 1983; 42:672-676.
54. Guerne PA, Terkeltaub R, Lotz M. Interleukin-6 (IL-6) induction by crystals. (Abstract). *Arthritis Rheum* 1989; (suppl 32:S 67).
55. Balkwill FR. Peptide regulatory factors. Interferons. *Lancet* 1989; 1:1060-1063.
56. Pujol JR. Cytokines, facteurs de croissance et inflammation. *Rev Rhum* 1988; 55:430-434.
57. Neighbour PA, Grayzel A. Interferon production in vitro by leukocytes from patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin exp Immunol* 1981; 45:576-582.
58. Mouteopoulos HM, Steingberg AD, Hooks JJ. Inability of peripheral blood leukocytes from systemic lupus erythematosus patients to produce interferons in vitro. *Arthritis Rheum* 1983; 26:575.
59. Hertzog PJ, Emery P, Cheetham BF, et al. Interferons in rheumatoid arthritis: Alterations in production and response related to disease activity *Clin Immunol Immunopathol* 1983; 48:192-201.
60. Cannon GW, Pincus SH, Emkey RD, et al. Double-blind trial of recombinant gamma-interferon versus placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32:964-973.
61. Veys EM, Mielants H, Verbruggan G, et al. Interferon gamma in rheumatoid arthritis: a double blind study G, et al. Interferon gamma in rheumatoid arthritis: a double blind study comparing human recombinant interferon gamma with placebo. *J Rheumatol* 1989; 15:570-574.
62. Kanayama Y, Kimm, Inaniba H, et al. Possible involvement of interferon alpha in the pathogenesis of fever in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:861-863.
63. Rosebloom J, Feldman G, Freundlich B, Jimenez SA. Inhibition of excessive scleroderma fibroblast collagen production by recombinant gamma-interferon. Association with a coordinate decrease in types I and III procollagen messenger RNA levels. *Arthritis Rheum* 1988; 29:851-856.
64. Kahan A, Amer B, Menkes CJ, Strauch G. Recombinant interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis. *Am J Med* 1989; 67:273-277.
65. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *Lancet* 1989; 2:1122-1125.
66. Beutler B, Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987; 316:379-385.
67. Sakatvala J. Tumor necrosis factor alpha stimulates resorption and inhibits synthesis of proteoglycan in cartilage. *Nature* 1986; 322:547-549.
68. DiGiorgio FS, Nuli G, Buff GW. Tumor necrosis factor in synovial exudates. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:768-772.
69. Neale ML, Williams BD, Matthews N. Tumor necrosis factor activity in joint fluids from rheumatoid arthritis patients. *Br J Rheumatol* 1989; 28:104-108.
70. Jacob CO, McDevitt HO. Tumor necrosis factor-alpha in murine autoimmune «lupus»nephritis. *Nature* 1988; 331:356-385.
71. Maury CPJ, Teppo AM. Tumor necrosis factor in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1989; 32:146-150.
72. Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32:1-9.
73. Bailey JM. Biochemistry and pharmacology of cyclooxygenase inhibitors. *Bull N. Y. Acad Med* 1989; 65:5-15.
74. Hsia J, Simo GL, Higgins N, et al. Immune modulation by aspirin during experimental rhinovirus colds. *Bull N Y Acad Med* 1959; 65:45-56.
75. Drakes ML, Harth M, Galaworthy SB, McCain GA. Effects of gold on the productions of and response to human interleukin-1. *J Rheumatol* 1987; 14:1123-1127.
76. Remvig L, Enk C, Bligaard N. Effect of auramofin and sodium aurothiomalate on interleukin-1 production from human monocytes in vitro. *Scand J Rheumatology* 1988; 17:255-266.
77. Endres S, Ghobani R, Kelly Ve, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med* 1989; 320:265-271.

