

CITOQUINAS Y NEUMOPATÍAS INTERSTICIALES

A. Pereira Vega.

Sección de Neumología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Las citoquinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular, que actúan mediando interacciones complejas entre células linfoides, células inflamatorias y células hematopoyéticas¹. Sus funciones son muy variadas, pero se pueden resumir en las siguientes: modulación de la respuesta inmune, diferenciación y maduración de células del sistema inmunitario y/o hematopoyético, comunicación entre células de dicho sistema inmunitario, regeneración tisular y angiogénesis, ejerciendo, en algunos casos, funciones efectoras directas. Las citoquinas son producidas por múltiples tipos celulares, especialmente células del sistema inmune (macrófagos y linfocitos T colaboradores), pero también por células no inmunes (fibroblastos y células endoteliales). Estos mediadores químicos actúan como mensajeros intercelulares que suelen intervenir en la maduración y amplificación de la respuesta inmune, provocando múltiples actividades biológicas, una vez que se unen a los receptores específicos de las células diana adecuadas. Dentro de las citoquinas se agrupan: interleuquinas, quimioquinas, interferones (IFN), factores estimuladores de colonias, factores de crecimiento y factores de necrosis tumoral (TNF), entre otros.

Un aspecto interesante, y que es importante conocer para entender el funcionamiento de las citoquinas, es que pueden exhibir una o varias de las siguientes cualidades: a) pleotropía (múltiples efectos al actuar sobre diferentes células), b) redundancia (varias citoquinas pueden ejercer el mismo efecto), c) sinergismo (dos o más citoquinas producen un efecto que se potencia mutuamente -por ejemplo la acción conjunta de IL4 y IL5 induce a las células B para que produzcan IgE-) y antagonismo (inhibición o bloqueo mutuo de sus efectos -por ejemplo el IFN γ bloquea el cambio de clase promovido por la IL4-). Como hemos indicado, las cito-

quinas pueden ser producidas por múltiples tipos celulares y cada tipo celular secreta un espectro de citoquinas que determina distintos efectos biológicos. De esta forma, y centrándonos en los linfocitos y macrófagos, las células Th1, producen IL2, IFN γ y TNF β , mientras que las células Th2 producen IL4, IL5, IL10 y IL13. Existe una regulación cruzada entre Th1 y Th2 y parece que el resultado de la respuesta inmune depende en gran medida de los niveles relativos de estos dos tipos de células. Los macrófagos secretan diversas citoquinas (IL1, IL6, IL8 y IL12).

Por otra parte, incluimos dentro del concepto de patologías intersticiales pulmonares diversas entidades que se pueden manifestar con una serie de características radiológicas ("patrón intersticial" difuso o localizado, homogéneo o heterogéneo, etc.). El espectro de estas patologías es muy amplio: fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedades del colágeno, sarcoidosis, enfermedades inflamatorias sistémicas, alveolitis alérgica extrínseca (AAE), neumoconiosis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO), etc. Respecto a la patología intersticial, un campo a mi criterio "demasiado olvidado" hasta los últimos años, quiero resaltar la labor que está desarrollando el Grupo de Trabajo del Registro de Neumopatías Intersticiales de Neumosur (RENIA), en el conocimiento de este grupo heterogéneo de enfermedades en nuestro medio².

Las citoquinas cada vez están teniendo un papel más relevante en la etiopatogenia de diversas enfermedades neumológicas y, además, se están relacionando diversas citoquinas con entidades determinadas. De esta forma, se ha relacionado el asma, la enfermedad más estudiada, con determinadas interleuquinas como la IL4, IL5 y IL13³, y a otras entidades como la EPOC estable⁴ o la fibrosis pulmonar^{5,6}, inicialmente, con otras como

Recibido: 15 de noviembre de 2003. Aceptado: 17 de noviembre de 2003.

Correspondencia:
Dr. Antonio Pereira Vega
Hospital Juan Ramón Jiménez
Sección de Neumología
Ronda de Circunvalación, s/n
21005 Huelva

la IL1, IL6 o TNF α . Esta predominancia de una u otras citoquinas parece tener relación con las células predominantes implicadas, aunque todavía existen muchas dudas en este campo.

Respecto a la relación entre citoquinas y patología intersticial, me gustaría resaltar algunas de las conclusiones indicadas en la reciente reunión de Pittsburg, recogidas en un excelente monográfico sobre Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), editado en la revista "American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology"⁷. En dicha reunión se han comentado especialmente los aspectos relacionados con la fibrosis pulmonar, la entidad más frecuente entre las neumopatías intersticiales y, en concreto en la etiopatogenia, las citoquinas han tenido un papel relevante. En la patogénesis de la FPI, además de la inflamación, se le está dando cada vez más importancia a las anomalías estructurales en la arquitectura pulmonar.

Nuevos paradigmas en la patogénesis son los siguientes: 1.- Apoptosis de las células epiteliales: en este sentido, respecto a las citoquinas, parece que el TNF α promueve la apoptosis en las células epiteliales alveolares tipo II⁸; este hecho sugiere su potencial papel en la patogenia de la IFP -actualmente se están realizando estudios con terapia anti-TNF α (ensayos en fase II) en la fibrosis pulmonar-. 2.- Angiogénesis: el incremento en la actividad angiogénica se ha atribuido a un desbalance entre las citoquinas pro-angiogénicas (IL8) y antiangiogénicas (IP10, inducida por el IFN γ). 3.- Producción exagerada de moléculas de la matriz extracelular (colágeno y proteoglicanos): hay estudios que demuestran que el factor de crecimiento β (TGF β) promueve la producción de matriz y dificulta su degradación⁹. 4.- Desbalance entre las citoquinas Th1 versus Th2: parece que en la FPI existe un incremento en las citoquinas Th2 (IL4, IL5 y IL13) y una relativa deficiencia de IFN γ ¹⁰; de hecho, se están ensayando tratamientos con IFN γ y terapias que intentan regular el desbalance Th1/Th2. 5.- En el tejido pulmonar de los pacientes con FPI se produce una variedad de factores de crecimiento que influyen en la función de fibroblastos y miofibroblastos. En modelos experimentales se ha podido observar que el factor de crecimiento β (TGF- β) está implicado en la patogenia de la fibrosis pulmonar y cómo los antagonistas del TGF- β previenen el desarrollo de dicha fibrosis¹¹. Se han descrito otros factores de crecimiento (PDGF, IGF-1, CTGF, etc.) que parecen importantes en el mantenimiento del ambiente profibrótico, pero la contribución de todos estos mediadores en la fibrosis pulmonar es desconocida. 6.- Fenotipo alterado de los fibroblastos: diversos estudios sugieren que los fibroblastos de los pacientes con FPI tienen propiedades diferentes⁹, como una mayor capacidad de proliferación que los fibroblastos del pulmón normal. 6.- Reclutamiento y mantenimiento de los miofibroblastos: diversos estudios sugieren el papel de los miofibroblastos, fibroblastos con capacidad contráctil y capacidad de producción de colágeno y fibronectina, en la patogénesis de la IPF¹². Los factores de crecimiento (TGF- β)

promueven la actividad contráctil en los fibroblastos normales y parecen ser importantes en la diferenciación de fibroblastos normales a miofibroblastos. Como resumen de los diversos estudios comentados, parece que la fibrosis pulmonar se relacionaría con incremento de la apoptosis de las células epiteliales y un descenso en la apoptosis de fibroblastos y miofibroblastos. De todas formas, parece que ha comenzado una nueva era en el conocimiento de la patogenia de la IPF, que incluye, además de la inflamación crónica, anomalías estructurales en las que se implican las células epiteliales y los miofibroblastos.

En este número de la revista Neumosur, JL López Campos y cols¹³ estudian, en 93 pacientes, la distribución de dos citoquinas (IL6 y TNF α) en distintas patologías intersticiales, con el objetivo de apreciar si esta distribución es distinta entre las diferentes enfermedades intersticiales. Dicho objetivo es ambicioso, pero atrayente.

La determinación mediante radioinmunoensayo (RIA) de los niveles séricos de los dos interleuquinas (IL6 y TNF α) es una determinación que, en el futuro próximo, se podrá mejorar con el estudio de las secuencias de ADN por metodología PCR¹⁴.

Los resultados sugieren una serie de hechos relevantes. La posibilidad de que los valores de TNF α puedan diferenciar distintas enfermedades intersticiales tiene importantes implicaciones diagnósticas, y el hecho de la uniformidad en los valores de IL6 hacernos pensar en vías patogénicas comunes en muchas enfermedades. De todas formas queda mucho camino por recorrer en este campo.

Respecto a los resultados, a pesar de la evidente dificultad en la recogida de pacientes, lo ideal será, en próximos estudios, aumentar el número de casos, con lo que aumentaríamos la potencia estadística del estudio. Para ello tendríamos que plantearnos estudios multicéntricos bien diseñados. Otro aspecto a resaltar es la desviación estándar obtenida en los resultados, que hacen difícil obtener conclusiones válidas y determinar la importancia de un determinado nivel de interleuquina en un paciente concreto.

Las conclusiones indicadas por los autores me parecen muy adecuadas y coherentes con las nuevas líneas de investigación que van surgiendo. Parece claro, y así se aprecia en el estudio, que en las patologías intersticiales difusas (NID) las citoquinas tienen un papel relevante en su patogenia.

Por último, y como resumen final, quisiera felicitar a los autores por su trabajo. Pienso que investigar en esta línea puede aclararnos muchas dudas sobre la patogenia de estas enfermedades. De esta forma, como consecuencia de muchas de las nuevas líneas de investigación, parece que estamos empezando una nueva era en el conocimiento de estas patologías y que en un futuro próximo podrán implicar, o al menos eso esperamos, nuevos tratamientos que mejoren el pronóstico de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roitt Ivan. Inmunología. Fundamentos. Editorial Médica Panamericana 9.^a edición 1998.
2. Incidencia de las Neumopatías Intersticiales en el Ámbito de Neumosur. El estudio RENIA. Grupo de Trabajo de Registro de Neumopatías Intersticiales de Neumosur (RENIA). *Neumosur* 2002; 14, 2: 117-127.
3. Barnes PJ. Pathophysiology of Asthma. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 3-10.
4. Schols AMWJ, Buurman WA, Ataal-van den Brekel AJ, Dentener MA, Wouters EFN. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 810-824.
5. Smith RE, Strieter RM, Phan SH, Lukacs N, Kunkel SL. TNF and IL6 mediate MIP-1 alpha expression in bleomycin-induced lung injury. *J. Leukoc Biol* 1998; 64: 528-536.
6. Jones KP, Reynolds SP, Capper SJ, Kalinka S, Edwards JH, Davies BH. Measurement of interleukin-6 in bronchoalveolar lavage fluid by radioimmunoassay: differences between patients with interstitial lung disease and control subjects. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 30-34.
7. Supplement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. First Annual Pittsburgh International Lung Conference (October 2002). *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003 (September); vol 29, pp S1-S105.
8. Wang RG, Alam A, Zagareya C et al. Apoptosis of lung epithelial cells in response to TNF α requires angiotensin II generation de novo. *J Cell Physiol* 2000; 185: 253-259.
9. Ramos C, Montano M, García Alvarez J, Ruiz V, Uhal BD, Seman M and Pardo A. Fibroblast from idiopathic pulmonary fibrosis and normal lungs differ in growth rate, Apoptosis and tissue inhibitor of metalloproteinases expression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 591-598.
10. Ziesche R, Hofbauer E, Wittman K, Petkov V and Blook LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 341: 1264-1269.
11. Khalil N and Greenberg AH. The role of TGF-beta in pulmonary fibrosis. *Ciba Found Symp* 1991; 157:194-207.
12. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C and Brown NA. Myofibroblast and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3: 349-363.
13. López-Campos Bodineau JL, Rodríguez Becerra E, de Pesqueras F, Laserna Martínez E, Rodríguez Matute C y Castillo Gómez J. Distribución de la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa en las neumopatías intersticiales. *Neumosur* 2003; 15: 243-247.
14. Ramos Nino M, Heintz N, Scapoli L, Martinelli M, Land S, Nowak N, Haegens A, Manning B, Manning N, McPherson M, Stern M and Mossmann B. Gene Profiling and Kinase Screening in Asbestos-Exposed Epithelial Cells and Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; vol 29: S51-S58.