

TEMAS ACTUALIZADOS

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad "Julio Trigo"

INTERLEUCINA-12 VS. ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Dr. Rainel Sánchez de la Rosa,¹ Dr. Ernesto Sánchez de la Rosa² y Dr. Néstor Rodríguez Hernández³

RESUMEN

Se conoce que uno de los mayores retos de la inmunología en el presente es desarrollar vacunas e inmunoterapias que protejan al paciente contra la infección o que modulen los efectos de la respuesta inmune inducida por los agentes patógenos. Los estudios que definen la función de las diferentes citokinas contribuyen al progreso de estas nuevas estrategias en la manipulación de la respuesta inmune. Estudios recientes demuestran que la interleucina 12 (IL-12) es una clave promotora de la inmunidad celular y de la resistencia inicial a las infecciones, un potente estimulador de la defensa del huésped contra una variedad de patógenos, es una gran promesa su uso terapéutico. Se afirma que, los antagonistas de la IL-12 protegen al huésped de la inmunopatología y la muerte causada por el exceso de la respuesta celular inmune que puede ocurrir durante infecciones microbianas agudas.

Descriptor DeCS: INMUNIDAD CELULAR; INTERLEUCINA-12/uso terapéutico; ENFERMEDADES TRANSMISIBLES/quimioterapia.

La interleucina -12 (IL-12) fue inicialmente descubierta en 1989 por su capacidad de estimular la actividad de las células naturales asesinas (NK), poco después se han ido conociendo sus múltiples efectos sobre las diferentes poblaciones de linfocitos responsables de la inmunidad celular de nuestro organismo. En contraste con otras citosinas, la IL-12 es la única que en su estructura tiene 2 cadenas polipeptídicas: la P-40 y la P-35. Su actividad va desde los

múltiples efectos sobre las NK y la diferenciación de las células T, incluye la inducción de la síntesis y secreción de otras citosinas, el aumento de la actividad de las células citotóxicas, hasta la proliferación de las células T y NK. Algunos de estos efectos sólo son observados cuando las células son expuestas previamente a otra citosina, la interleucina-2 (IL-2). La función más importante de la IL-12 en nuestros días es la inducción del interferón gamma (IFN)

¹ Especialista de I Grado en Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, España.

² Especialista en Medicina Familiar. Facultad de Medicina "Julio Trigo", La Habana, Cuba.

³ Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Medicina Interna y Gerontogeriatría. Facultad de Medicina "Julio Trigo", La Habana, Cuba.

porque él es un mediador en la resistencia viral, fúngica, bacteriana y parasitaria.^{1,2}

La IL-12 es liberada por células β activadas, monocitos, células dendríticas, neutrófilos y macrófagos, su principal fuente. Un número considerable de agentes infecciosos o sus productos, incluidos la *Listeria monocytogenes* y el *Toxoplasma gondii*, inducen la síntesis de IL-12 por vía de los macrófagos. La inducción de IL-12 por los productos microbianos es un potente estímulo para el INF lo que hace la infección en estos agentes rápidamente controlada por el organismo, si esta respuesta no es controlada, la síntesis de IL-12 puede resultar en una activación excesiva del sistema inmune lo que causa daño en el tejido del huésped y hasta muerte, esto ocurre en las enfermedades autoinmunes durante el curso de infecciones microbianas y/o *shock séptico*.³

POTENCIAL TERAPÉUTICO

Algunos patógenos, como el retrovirus del SIDA o los protozoos del género *Leishmania*, evaden la inducción de la inmunidad celular y del IFN pues inducen una inhibición selectiva en la síntesis de IL-12 por los macrófagos lo que parece ser la clave de la resistencia del VIH y la *Leishmania* spp en los vertebrados.⁴

Estos estudios sugieren que la inducción o inhibición en la síntesis de IL-12 es un hecho clave en establecer o evadir la inmunidad celular durante la infección, determinar la relación parásito-hospedero y la enfermedad como tal. Identificar y caracterizar la naturaleza química de los productos microbianos envueltos en el estímulo o inhibición de la síntesis de IL-12 es una importante área de constante investigación, si esos productos eventualmente pueden ser modificados de forma artificial,

es posible producir drogas específicas que induzcan o inhiban la síntesis de IL-12 y por tanto sería un arma potente en la inmunoterapia.⁵

La segunda estrategia de investigación es desarrollar drogas que controlen la síntesis de IL-12, a partir de su código genético, definiéndolos como sus inductores o inhibidores.

Las NK en reposo expresan receptores para IL-12, pues comúnmente son las primeras en responder después que los macrófagos son estimulados por los productos bacterianos, luego de la estimulación con IL-12, las NK producen altos niveles de INF el cual es un potente estimulador de las funciones efectivas de los macrófagos contra la invasión patógena, además, es muy importante en el control de los patógenos durante los momentos iniciales de la infección, por tanto, una vez establecida la inmunidad mediada por células T, la IL-12 y el IFN comparten una regulación negativa con los macrófagos y las células NK. El resultado, una activación máxima de los macrófagos, una importante barrera contra los microorganismos infecciosos.⁶

Otras citosinas liberadas por los macrófagos estimulados por los productos bacterianos, sinergizan con la IL-12 e inducen la secreción de INF por las NK, la importancia de esto se demostró en un estudio realizado con ratones severamente inmunodeprimidos, infectados con patógenos intracelulares y tratados con anticuerpos antiIL-12, IFN o células NK, estos ratones fueron muy susceptibles, su mortalidad aceleró después de la neutralización de la IL-12 y el INF endógeno o la disminución de células NK.⁷

Una de las actividades más fascinantes de la IL-12 es su habilidad para manejar la diferenciación de las células T cooperadoras (TH) en sus fenotipos específicos. Células TH se clasifican en 2 fenotipos

con efectos y funciones regulatorias distintas en la respuesta inmune. Los linfocitos TH1 exclusivamente producen IL-12, IFN y factor de necrosis hístico (TNF) y son los responsables de la inmunidad celular, específicamente de las células citotóxicas. En contraste, las células TH2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, ellas median la inmunidad humoral. Como se sugiere que el INF desempeña un papel importante en la diferenciación de las células TH1, el de la IL-12 en la diferenciación de las células TH a favor del fenotipo TH1 parece irrefutable pues *in vitro* el INF solo, no ha podido lograrlo.

Por tanto, el desarrollo de terapias con IL-12, favorecería la expresión de las células TH en TH1 y como consecuencia, el importante incremento de las células T citotóxicas responsables de la inmunidad celular del organismo, mecanismo defensivo contra los agentes infecciosos, es decir que tratamientos con dosis adecuadas de IL-12 en los momentos iniciales de la infección podrían erradicarla o cuando menos, atenuarla.⁸

In vitro y en animales, varios experimentos han sido realizados para mostrar el efecto del tratamiento con IL-12, después de los cuales aumentó la resistencia de los organismos a la infección. En ellos, además, se incrementó la inmunidad innata, fenómeno aún no explicado. Es importante mencionar que la IL-12 se empleó antes o justo al inicio de la infección en los ratones infectados con citomegalovirus del ratón (MCMV).^{9,10}

En algunas infecciones crónicas, la inmunidad celular puede estar severamente disminuida. La eficacia de la IL-12 en infecciones parasitarias crónicas ha sido evaluada en un modelo animal con leishmaniasis visceral, la terapia con IL-12, se inició 2 sem después de la infección y se logró reducción en la replicación del pará-

sito con un aumento de la actividad de las NK, las células TH y las T citotóxicas así como del INF, la IL-12 y el TNF.

El efecto sinérgico de la terapia combinada IL-12-quimioterapia se demostró en un modelo experimental de criptococosis, la respuesta fue superior en este grupo que cuando se emplearon estas sustancias por separado.

El tratamiento diario con altas dosis de IL-12 en ratones causó hepatotoxicidad y anemia, esplenomegalia por aumento de la hematopoyesis extramedular, de la serie eritrocítica, mielocítica y megacariocítica. Cuando se emplearon dosis mayores de 10 mg por ratón por día durante más de 1 sem la IL-12 indujo toxicidades sorprendentes y, en ocasiones, letales. Durante infecciones virales agudas, la administración de dosis de IL-12 (100ng x ratón x d) produjo inmunotoxicidad, se asoció con altos niveles de INF y TNF. Estos efectos hacen que hoy se trabaje por utilizar la dosis exacta para cada caso particular.

La inducción de IL-12 durante infecciones microbianas agudas es crucial para iniciar la síntesis de INF por las células NK y los linfocitos T, así como los mediadores de la resistencia contra los virus, bacterias, hongos y parásitos. En varios modelos animales, la IL-12 ha sido utilizada como una vacuna inmunoterapéutica para proteger la inmunidad celular. Además, la IL-12 ha sido usada para rechazar respuestas inapropiadas a infecciones patógenas en organismos con trastornos inmunes, en cualquiera de los casos, un exceso en la respuesta de la IL-12 parece ser responsable de algunos problemas observados durante algunas infecciones microbianas severas. En estas condiciones, los antagonistas de la IL-12 han atenuado la inmunopatología y prevenido la muerte. Los efectos tóxicos de la terapia con IL-12 obser-

vados en ratones hacen resistente su empleo en seres humanos cuando se requiere su uso en forma prolongada y con altas dosis.

Hoy la expectación sobre el empleo de la IL-12 en la profilaxis y/o terapéutica

de las enfermedades infecciosas humanas se mantiene muy alta, en particular cuando son necesarias bajas dosis, por ejemplo en vacunas combinadas con antimicrobianos o con otras moléculas.

SUMMARY

It is known that one of the greatest challenges of immunology at present is to develop vaccines and immunotherapies that protect the patient against infection or that vary the effects of the immune response induced by the pathogenic agents. The studies that define the function of the different cytokines contribute to the progress of these new strategies in the management of the immune response. Recent studies show that interleukin 12 (IL-12) is a promoting key of cellular immunity and of the initial resistance to infections, a powerful stimulator of the defense of the guest against a variety of pathogens and that its therapeutic use is a big promise. It is affirmed that IL-12 antagonists protect the guest from immunopathology and death caused by the excess of immune cellular response that may occur during acute microbial infections.

Subject headings: IMMUNITY, CELLULAR; INTERLEUKIN/therapeutic use; COMMUNICABLE DISEASES.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Trinchieri G. Interlukin-12: a pro-inflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptative immunity. *Inn Rev Immunol* 1995;13:252-76.
2. Trinchieri G, Scott P. 62nd Forum in Immunology: immunoregulation by interlukin-12. *Res Immunol* 1995;146:419-656.
3. Biron CA, Gazzinelli RT. Effects of IL-12 on immune responses to microbial infections: a key mediator in regulating disease outcome. *Curr Opin Immunol* 1995;7:485-96.
4. Carrera L. Leishmania promastigotes selectively inhibit IL-12 induction in bone-marrow derived macrophages from susceptible and resistant mice. *J Exp Med* 1996;183:515-26.
5. Ma X. The interlukin 12 p40 gene promoter is primed by IFN in monocytic cells. *J Exp Med* 1996;183:147-57.
6. Tripps CS, Kanagawa O, Unanue ER. Secondary response to Listeria infection requires IFN but is partially independent of IL-12. *J Immunol* 1995;155:3427-32.
7. Virgil E, Schijns CJ, Haagmans BL, Horzinek MC. IL-12 stimulates an antiviral type 1 cytokine response but lacks adjuvant activity in IFN receptor deficient mice. *J Immunol*. 1995;155:2525-32.
8. Bi Z. IL-12 promotes enhanced recovery from vesicular stomatitis virus infection of the central nervous system. *J Immunol* 1995;155:5684-9.
9. Bohn E, Autenrieth IB. IL-12 is essential for resistance against *Yersinia enterocolitica* by triggering IFN production in NK cells and CD4+ T cells. *J Immunol* 1995;156:1458-68.
10. Flynn JL. IL-12 increased resistance of BALB/c mice to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol* 1995;155:2515.

Recibido: 6 de noviembre del 2000. Aprobado: 23 de diciembre del 2000.

Dr. *Ernesto Sánchez de la Rosa*. Gonzalo No. 9 entre Alberto y Gustavo, Santa Amalia, Arroyo Naranjo, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10900. Correo electrónico: expsld@infomed.sld.cu