

CAQUECTINA

Dr. Adalberto Liranzo
Dra. Martha Torres
Dra. Yolanda Duarte
Dra. Ruth Báez

Médicos en el ejercicio de la profesión
Santo Domingo, R.D.

El impacto metabólico de los estados infecciosos y neoplásicos ha sido ampliamente conocido por los clínicos. Las enfermedades invasivas pueden interrumpir mecanismos homeostáticos normales tanto local como sistémicamente. Por ejemplo, infecciones agudas a gram negativos frecuentemente llevan a acidosis metabólica profunda y a cambios bifásicos en la concentración de la glucosa plasmática, ambos vistos en el contexto de hipotensión, coagulación intravascular diseminada y daño tisular extenso. Enfermedades infecciosas crónicas, así como enfermedades neoplásicas, pueden provocar una diátesis severa por consumo, en la cual balances nitrogenados y calóricos negativos llevan a muerte a pesar de la ausencia de un gran parásito o del peso de un tumor.

Una vez se pensó que agentes invasivos por sí mismos eran responsables de esas alteraciones metabólicas. En años recientes, sin embargo, ha habido un creciente conocimiento de que mediadores endógenos son elementos esenciales en la patogénesis del shock e igualmente de la caquexia.

El papel de endotoxinas bacterianas en la patogénesis del shock ilustra este principio. La endotoxina no ejerce muchos de sus efectos en el metabolismo del huésped directamente, ni tampoco es altamente tóxica en muchos tejidos mamíferos. Por el contrario, la endotoxina provoca la producción de un factor en el huésped (o factores) que pueden a su vez llevar a shock y muerte. Esos factores parecen ser producidos por células de origen hematopoyético. Estudios de transplantes en los cuales la médula de ratón endotoxina-sensitiva (C3H/HeN) fue administrada a recipiente endotoxina resistente (C3H/Hej) han mostrado que

la sensibilidad es conferida por células del donador. El macrófago ha sido señalado como la célula responsable de la injuria y muerte inducida por toxinas, dado que varias bacterias intracelulares, capaces de producir hiperplasia reticuloendotelial, aumentan amplamente la sensibilidad a endotoxina en animales infectados. Más aún, macrófagos inducidos por endotoxina producen, in vitro, un mediador capaz de matar ratones endotoxina-resistente.

La respuesta del huésped a endotoxinas es quizás una ilustración extrema de su respuesta a muchos patógenos. Identificación de los mediadores que confieren sensibilidad por endotoxina parece ser esencial en el diseño de una estrategia específica para detener el desarrollo del shock en la sepsis. Más aún, el agente (o agentes) que confieren sensibilidad por endotoxinas puede señalarse como un mediador de inflamación general, lo cuál es importante en la patogénesis de muchas enfermedades humanas.

LA HISTORIA DE LA CAQUECTINA

Caquectina es nombre aplicado a una hormona de macrófagos originalmente aislada en el curso de estudios dirigidos a delinear mecanismos básicos de caquexia en enfermedades crónicas. En conejos, la tripanosomiasis produce una profunda diátesis de consumo. Animales infectados con una baja carga de parásitos, se convierten en marcadamente anorécticos y pierden más de la mitad del peso corporal antes de morir por la infección. Sorpresivamente, una fuerte lipemia se desarrolla durante el estado final de la enfermedad. Rouzer y Cerami, notaron que la elevación

neta de lípidos plasmáticos fue principalmente atribuida a hipertrigliceridemia y que un defecto de aclaramiento, causado por una reducción sistémica en la actividad de la lipasa de lipoproteína parece explicar este fenómeno.

Kawakami y Cerami, demostraron que cuando ratones endotóxicos — sensitivos (C3H/HeN) recibieron inyecciones de lipopolisacáridos bacterianos, ocurrió la supresión sistémica de la actividad de lipoproteína lipasa y de lipemia. Ratones resistentes a endotóxicos (C3H/HeJ) no exhibieron esta respuesta. Sin embargo la supresión de lipemia y lipasa lipoproteína podría ser inducida en animales resistentes a endotóxicos cuando ellos fueron inyectados con el suero de ratones (C3H/HeN) tratados con endotóxicos. El origen celular del factor fue mostrado ser el macrófago. Los macrófagos obtenidos de ratones sensibles (pero no resistentes) fueron capaces de producir un factor supresor de lipasa de lipoproteína cuando las células fueron estimuladas con lipopolisacáridos *in vitro*. El factor responsable para esta actividad fue denominado caquectina en reconocimiento al papel sospechado en la patogénesis de caquexia.

Beutler y Colaboradores, purificaron caquectina homogénea y encontraron una hormona polipéptida con un tamaño en subunidad de aproximadamente 17 kilodaltons. De interés es, que la caquectina fue producida en cantidad considerable, cerca 1-2% del total del producto secretorio de células endotóxicas activadas desde los RAW 264.7, una línea de macrófagos murinos. Cantidades similares se mostraron más tarde ser producidas por macrófagos peritoneales del ratón. Cantidades muy pequeñas son hechas por monocitos circulantes, excepto que las últimas sean células cebadas con gamma interferón, el cuál aumenta grandemente la síntesis.

La hormona se encontró unida por medio de receptores de alta afinidad a adipositos y mioblastos, así como una amplia variedad de otros tejidos. Después de la inyección de endotóxico, la caquectina apareció en la circulación en minutos; alcanzó el nivel pico en 2 horas y entonces rápidamente declinó su concentración. La vida media de la hormona en la circulación se determinó como de aproximadamente 6 minutos. El estimado inicial de la cantidad neta de caquectina producida por un solo animal en respuesta a la inyección de endotóxico sugirió que un conejo puede producir 1 mg. de la hormona. Abe y Colaboradores encontraron caquectina o "factor de necrosis del tumor" (FNT) a una concentración sérica de 0.3 M en conejos en shock. Esto podría sugerir, que un animal por sí solo podría producir varios miligramos de caquectina en respuesta a una dosis letal de lipopolisacáridos. Entonces, la cantidad de caquectina producida en semejantes casos excede la cantidad requerida para injuria letal.

El papel de la caquectina como mediador del shock en-

dotóxico fue sugerido por estudios en los cuales ratones inmunizados pasivamente contra la hormona fueron encontrados estar protegidos contra el efecto letal del lipopolisacárido. Con la disponibilidad de grandes cantidades de recombinados de caquectina esencialmente libre de endotóxico contaminante, ha sido posible examinar el efecto directo de la hormona en vivo y determinar si la caquectina por sí misma podría inducir al shock y daño tisular asociados con endotoxemia. Cuando se administra en infusión a ratas en cantidades similares a las producidas endógenamente en respuesta a lipopolisacáridos, la caquectina causa piloerección, diarrea y una apariencia de enfermedad aguda. Típicamente se observó hemoconcentración, shock, acidosis metabólica e hiperglicemia transitoria, seguido de hipoglicemia e hiperkalemia. Daño severo del órgano blanco es evidente tanto al examen macroscópico como al microscopio de luz. Las grandes arterias del pulmón son ocluidas por trombos, compuestos primariamente de leucocitos polimorfonucleares, y se presenta por pulmonitis intersticial severa. Necrosis tubular aguda, así como lesiones hemorrágicas e isquémicas del tracto gastrointestinal, siguen a la administración de dosis relativamente bajas de la hormona (100 a 200 mg/Kg de peso en ratas). En adición, se notaron comunmente hemorragias pancreáticas y adrenales. Entonces la caquectina evoca cambios que esencialmente duplican los efectos patológicos de la administración de endotóxico.

En 1985, Beutler y Colaboradores, notaron que la secuencia aminoterminal de la caquectina de ratón era fuertemente homóloga a la reportada para el FNT humano. También observó que la caquectina y FNT poseen un espectro idéntico de bioactividad y fueron inmunológicamente indistinguibles, sugiriendo que ellos eran de hecho la misma molécula. Esta presunción, fué prontamente confirmada por análisis de secuencia genética.

LA HISTORIA DEL FNT

Entre los diversos efectos inducidos por endotóxicos pocos son tan notables como la necrosis hemorrágica de tumores, primero notado hace un siglo por el Dr. William Coley, un cirujano Newyorkino, quien observó el fenómeno en un paciente con un sarcoma, concomitantemente con una infección intercurrente. Coley repetidas veces administró caldos bacterianos, condicionado por el crecimiento de *Serratia* y *Streptococcus* a pacientes con cáncer, en un intento por inducir necrosis hemorrágica, con resultados mixtos. Shear y Colegas estudiaron el fenómeno en animales y aislaron el agente activo ("el polisacárido bacteriano" Ej. lipopolisacárido) desde el cultivo de *Serratia*.

La severa toxicidad del lipopolisacárido impidió su uso

general como un antineoplásico, y estimuló la búsqueda de moléculas modificadas capaces de inducir necrosis hemorrágica del tumor sin causar shock, coagulopatía y daño orgánico diseminado. En el 1962, O'Malley y Colaboradores, reportaron que suero obtenido desde ratones en shock debido a la infusión de lipopolisacáridos, fue capaz de producir necrosis hemorrágica en un trasplante de tumor en crecimiento en otro animal. Una observación similar fue hecha en 1975 en el laboratorio del Dr. Lloyd Old. Un factor sérico, derivado desde animales cargados con bacilos Calmette Guerin e inyectado con endotoxina, fue hallado como productor de necrosis hemorrágica de tumores transplantados en vivo. Estudios intensivos de esta molécula (FNT) fueron emprendidos con la esperanza de presentar un medio de evidenciar los efectos tóxicos del lipopolisacárido, mientras se preservaba el efecto benéfico (tumorolítico).

FNT fue establecido como un producto de fagocitos mononucleares, observado en varias especies diferentes. Es importante señalar que el factor fue encontrado como un citotóxico selectivo para líneas celulares tumorales (incluyendo el fibrosarcoma L-929 de ratones) *in vitro*. Los estudios de la citotoxicidad de las células L-929 permitió la purificación del FNT. Esto fue realizado por el Dr. Bharat Aggarwal y Colegas, quienes también obtuvieron la purificación de linfotóxina, un derivado proteínico tumorolítico de los linfocitos.

Los genes de la linfotóxina y los del FNT parecen ser producto de un antiguo evento de duplicación en cascada; ambos genes están estrechamente relacionados con el cromosoma 6 del humano, así como ligados al sistema HLA. En el ratón, los genes están situados dentro de la región D del complejo H-2, aproximadamente en un 30% homólogos a nivel de aminoácidos. En adición a esto, ellos tienen una alta proporción de concordancia de actividad biológica y parecen estar unidos a un receptor común. Sin embargo, la linfotóxina es producida solamente por linfocitos T y líneas celulares linfoblastoideas B en respuesta a estímulos mitogénicos o antigénicos específicos. El FNT, como ya se dijo, es un producto de macrófagos producidos en grandes cantidades, luego de una exposición a lipopolisacáridos y es entonces producido en cantidades mayores que la linfotóxina.

Pruebas clínicas del FNT como agente antineoplásico están actualmente en progreso; no hay consenso sobre la eficacia de esos agentes. Dado que FNT (caquectina) es un mediador primario del efecto letal de la endotoxina, parece ser que la actividad terapéutica del FNT en pacientes con cáncer difiere poco de los lipopolisacáridos.

Entonces hay dos líneas diferentes de investigación: una apunta al aislamiento de un mediador endógeno de necrosis tumoral, y otra señala el aislamiento de un mediador

endógeno del shock y la caquectina, llevando al conocimiento de que tanto la necrosis del tumor como el shock endotóxico surgen a través de la acción de la misma hormona de macrófago, caquectina/FNT.

LA ESTRUCTURA DE CAQUECTINA/FNT Y LA REGULACION DE EXPRESION DE LA CAQUECTINA

La estructura primaria de caquectina/FNT derivado de 3 especies de mamíferos (conejos, ratón y humanos) ha sido determinada. En cada especie la caquectina es producida como una pro-hormona, la cuál aparece biológicamente inactiva en pruebas de supresión de lipasa de lipoproteína y de citotoxicidad *in vitro*. El propéptido, en el cuál la caquectina misma es extensivamente conservada, es dividido en varios sitios produciendo el polipéptido maduro. El propéptido humano contiene 76 aminoácidos adicionales en el final aminoterminal de la molécula. No es conocido al presente si estas secuencias (o sus productos divididos) exhiben una actividad biológica responsable por esta conservación extensa.

En cada especie, dos residuos de cisteína están presentes, aparentemente conectados por un puente de disulfuro. Esta disposición se pierde en la linfotóxina, que posee un residuo único de cisteína. No obstante, se ha estimado que las dos citoquinas han retenido conformaciones similares, dado que compiten por ligarse a un receptor común.

Estudios del control de biosíntesis de caquectina han sugerido que la producción de la hormona es estrechamente regulada. Tanto la activación transcripcional y post transcripcional debe ocurrir para permitir su producción. Entonces, la posibilidad de liberación inadvertida de caquectina es mínima.

Las hormonas glucocorticoides, las cuales antagonizan fuertemente los efectos de endotoxina si son administrados antes del daño endotóxico o infeccioso, podrían inhibir la biosíntesis de caquectina, tanto por disminución en la cantidad de RNAm de caquectina que se produce en respuesta a lipopolisacáridos como por prevenir su translación. Los glucocorticoides son efectivos en prevenir la biosíntesis de caquectina sólo si se aplican a macrófagos antes de la activación, si se añade dexametasona a cultivos de macrófagos ya activados por lipopolisacáridos, no ocurren efectos inhibitorios. Entonces, la dificultad encontrada en disminuir los efectos de la sépsis por la administración de esteroides se entiende en términos moleculares. La inhibición de la biosíntesis de caquectina por esteroides no ocurre una vez se ha iniciado inducción amplia del sistema reticuloendotelial.

La región 3' no trasladada de la molécula RNAm de caquectina contiene una secuencia de elementos compuesta enteramente de residuos de A y U (Adenosina y Uridina),

dispuestos como unidades octaméricas repetidas (UUAUUUUAU)_n). Comparaciones de RNAm de caquectina humana y murina revelan que esta secuencia está conservada en más de 33 nucleótidos, sugiriendo que puede haber una discreta función reguladora. En adición, moléculas de RNA que intervienen en la síntesis de otros mediadores inflamatorios, incluyendo linfotóxina interleuquina 1, factor estimulante de colonización por macrófagos-granulocitos (GM-CSF), y la mayoría de los interferones (representadas todas las subclases) también contienen secuencias UUAUUUUAU de longitud variable en la región 3' no trasladada.

Recientemente, Shaw y Kamen demostraron que moléculas RNAm de beta globinas modificadas, conteniendo la secuencia general de GM-CSF, son marcadamente inestables in vivo. El RNAm de globina modificada es también fuertemente inducida: en presencia de cicloheximida se expresan grandemente niveles elevados del mensaje. Entonces, parece ser que esta secuencia está envuelta en el control de la expresión del gen de caquectina, actuando a nivel post transcripcional.

MECANISMO DE ACCION

Los efectos post receptores de caquectina son conocidos solo en términos generales. Torti y Colaboradores mostraron que la caquectina actúa suprimiendo la biosíntesis de varias moléculas de RNAm específicos de adipocitos y previene la diferenciación morfológica de pre-adipocitos. Presumiblemente la lipasa de lipoproteína es una de muchas enzimas, específicamente suprimidas en un nivel de transcripción por la acción de esta hormona. La caquectina también actúa para inducir la biosíntesis, liberación (o ambas) de proteínas específicas incluyendo antígeno de histocompatibilidad mayor clase I, GM-CSF e interleuquina I. Estos efectos bioquímicos de la caquectina pueden explicar algunos de los efectos observados a nivel tisular y de sistemas orgánicos, pero no de todos.

El mecanismo preciso por el cual la caquectina provoca shock y el mecanismo por el cual induce a necrosis hemorrágica son desconocidas y se cree que estos efectos están relacionados estrechamente.

Alrededor de 1952, Algire y Colaboradores estudiaron la apariencia histológica de la reacción necrotizante que ocurrió dentro de una masa tumoral después de inyección de lipopolisacárido, y concluyeron que la injuria fue relacionada a una disminución de la perfusión tisular. El efecto necrotizante de tumor del lipopolisacárido puede ser duplicado por obstrucción mecánica del flujo sanguíneo regional. Más aún, el tumor exhibe una sensibilidad dependiente del sitio a los efectos de FNT in vivo. Los implantes dérmicos de tumor pueden ser más propensos a la destruc-

ción que los implantes viscerales. La necrosis hemorrágica parece depender de eventos vasculares y puede estar mecánicamente no relacionada a la lisis del tumor in vitro.

Estudios recientes han sugerido que la caquectina altera las propiedades hemostáticas de los endotelios vasculares, induciendo a la producción de actividad procoagulante e inhibiendo la expresión de trombomodulina en la superficie celular. Ambos efectos parecen favorecer el crecimiento del trombo, conduciendo a coagulación intravascular diseminada a nivel sistémico, y a oclusión de los vasos del tumor. Otros efectos de la caquectina sobre las células endoteliales han sido observados, como son la expresión antigénica de patrones alterados, producción de interleuquina 1, y regeneración celular in vitro. Parece ser que la caquectina es directamente tóxica a las células endoteliales vasculares. La suma de estos efectos puede explicar muchas de las acciones de hormona in vitro.

Es probable que varios lechos vasculares respondan a la caquectina de diferentes formas y que ciertos vasos tumorales sean más sensibles a los efectos de la caquectina que los vasos de la mayoría de los tejidos normales. Es también claro que la necrosis hemorrágica puede ocurrir en tejido normal obtenido de animales tratados con dosis subletales de caquectina. En el ratón, por ejemplo, el ciego está invariablemente infartado después de la administración de caquectina en una dosis mayor de 600 microgramos por kilo.

La caquectina, es más probablemente un mediador proximal de los efectos de lipopolisacáridos, los cuales actúan para iniciar un gran número de eventos conduciendo a shock e injuria tisular. Los leucotrienos y factores activados de las plaquetas han sido repetidamente implicados en la patogénesis del shock endotóxico, y es muy probable que la caquectina dispare su producción. La infiltración de leucocitos polimorfonucleares dentro de numerosos órganos, particularmente los pulmones, después de la administración de la caquectina puede resultar en parte de la elaboración de estos mediadores secundarios.

El secuestro de líquido y electrolitos invariablemente acompaña (y contribuye a) el shock endotóxico. La hemoconcentración es observada rápidamente después de la administración de caquectina y presumiblemente refleja una rápida disminución del volumen intravascular. Esto es más atribuible a la lesión endotelial, la cual permite el escape de plasma, agua y electrolitos al espacio extravascular.

El "tercer espacio" en el cual el agua plasmática y los electrolitos son definitivamente depositados en el shock endotóxico, es con probabilidad el compartimiento intracelular. Se ha encontrado recientemente que la caquectina disminuye el potencial transmembrana de las células musculares. Este fenómeno puede reflejar permeabilización al

sodio sin que las células puedan compensar la ineficacia de la sodio-potasio ATPasa responsable de mantener el gradiente electroquímico; una de estas condiciones conducirá a una expansión del volumen intracelular.

En adición a estos efectos directos, la caquectina es conocida por inducir la liberación de interleuquina 1 por monocitos y células endoteliales, la interleuquina entonces puede provocar algunos de los cuadros que caracterizan el envenenamiento con endotoxina, contribuyendo a la fiebre, hipotensión, neutropenia y trombocitopenia persistente.

El mecanismo a través del cual la lisis de ciertas células transformadas que ocurre *in vitro*, permanece como un problema intrigante. Este fenómeno, una vez entendido en términos bioquímicos puede conducir al diseño de una estrategia quimioterapéutica nueva y efectiva.

LA CAQUECTINA COMO UN MEDIADOR DE LA INFLAMACION

La caquectina fue aislada como una hormona capaz de suprimir la expresión de lipasa de lipoproteína y por tanto capaz de prevenir la captación y el almacenamiento de triglicéridos exógenos. Se encontró que suprime la expresión de varias otras enzimas adiposas específicas capaces de inhibir la captación de acetato por la grasa y de causar pérdida neta de triglicéridos por la grasa (caquectina *in vitro*). La administración de caquectina a animales de laboratorio causa anorexia y pérdida de peso. Sin embargo, el rol de la caquectina en las enfermedades crónicas permanece sin determinar, dado que la caquectina no puede ser detectada en el plasma de pacientes caquectínicos. Este hallazgo puede reflejar la relativamente baja sensibilidad de los métodos de inmunoensayo disponibles hoy día.

La caquectina (FNT) también ha sido señalado por algunos como un agente antineoplásico o endógeno, por ejemplo, como un mecanismo de vigilancia inmune. No está claro sin embargo, que cualquier tumor pueda inducir biosíntesis de caquectina, y es bastante claro que muchos tumores son altamente resistentes a los efectos citotóxicos de la hormona.

A pesar del papel en el cual fue originalmente encasillado, la caquectina ha surgido como un mediador de la inflamación general, y una variedad de observaciones recientes sugieren que la molécula puede jugar una parte importante en diversos procesos humanos de enfermedad. La caquectina es un pirógeno endógeno, capaz de inducir fiebre tanto a través de un efecto directo sobre las neuronas hipotálamicas como a través de la inducción periférica de interleuquina 1, la cual a su vez evoca fiebre. Por tanto, la administración de caquectina libre de lipopolisacáridos a conejos evoca una respuesta febril bifásica. La elevación inicial en la

temperatura atribuible al efecto directo de la hormona, mientras la segunda elevación resulta de liberación de interleuquina 1.

La caquectina también produce activación del factor estimulante de osteoclastos. A este respecto, de nuevo recuerda a la interleuquina 1, la cual temprano mostró actividad estimulante del factor activador de los osteoclastos. Igual que la interleuquina 1, la caquectina es capaz de estimular la producción por las células sinoviales de prostaglandinas E2 y colagenasa.

La caquectina activa los polimorfonucleares, estimula su adhesión a las células endoteliales y aumenta su actividad fagocitaria. Un efecto separado de la hormona sobre las células endoteliales también promueve la adhesión de neutrófilos. *In vitro* esas acciones sin duda reflejan cambios histopatológicos producidos por la caquectina *in vivo*.

Recientemente, ha sido reportado que la caquectina (FNT) induce *in vitro*, la diferenciación de ciertas líneas celulares mieloides. Además, también se ha notado que la caquectina puede actuar en ensayos *in vitro* inhibiendo directamente la hematopoyesis, disminuyendo la aparición de unidades formadas por macrófagos y granulocitos, unidades formadas por brotes eritroides y unidades formadas por megacariocitos — macrófagos — eritroides y granulocitos. El efecto neto de la hormona sobre la hematopoyesis *in vivo* no ha sido descrito.

Numerosos desórdenes inflamatorios de diversos orígenes pueden depender de la producción de caquectina, con todas sus secuencias. Por ejemplo, la excesiva producción de prostaglandina E2 y colagenosa pueden llevar a la pérdida de cartílago y hueso en artritis reumatoidea; este proceso puede en parte depender de la producción de caquectina a nivel local. De igual forma, enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, pulmones, riñones y otros tejidos pueden depender de la liberación de caquectina. En los años siguientes, indudablemente que se estudiarán una amplia variedad de enfermedades inflamatorias con el fin de determinar si la caquectina, producida autónomamente o en respuesta a un estímulo patógeno específico, tiene papel patogénico importante.

La variedad de estímulos conocidos por evocar la producción de caquectina no es completa en el presente. La endotoxina permanece como el más potente estímulo conocido. Sin embargo, partículas virales y otros agentes biológicos pueden disparar la producción de caquectina y mediante estudios adicionales, parece probable que muchos agentes infecciosos puedan ser identificados como inductores.

Parece apropiado preguntar que función benéfica de la caquectina ha justificado su conservación evolutiva? Recientemente, se ha demostrado que dosis subletales son capaces de proteger ratones del peligro de un inóculo letal de plas-

modium berhei. Se ha demostrado además, que la hormona ejerce un efecto antiviral in vitro bajo ciertas circunstancias. Conjuntamente, ratones C3H/HeJ, las cuales no producen caquectina a causa de una lesión genética, son más susceptibles que ratones normales a infecciones con gram-negativos.

Entonces, ciertas infecciones pueden ser efectivamente controladas a través de la acción de esta caquectina y sus congéneres.

RELACION DE LA CAQUECTINA CON OTROS FACTORES HORMONALES

Mediante cebado (por ejemplo, infectando animales con bacterias intracelulares facultativas como BCG o *Corynebacterium parvum*), se puede obtener in vivo después de administración de lipopolisacáridos una aumentada producción de caquectina. Aunque este fenómeno permanece entendido de modo incompleto, está claro que la producción de caquectina es influenciado fuertemente con otros mediadores.

El gamma interferón, el cual se ha mostrado que activa macrófagos, por tanto aumenta la actividad tumoricida, la producción de peróxido de hidrógeno, el potencial fagocítico y otras funciones defensivas, también aumenta la producción de endotoxina. Parece que el gamma interferón realiza este efecto por aumento de la transcripción y traslación genética del RNAm de caquectina inducido por lipopolisacárido. Es probable que gamma-interferón (o una citoquina relacionada) contribuya al fenómeno de cebado.

Como se mencionó previamente, las hormonas glucocorticoides inhiben fuertemente la producción de caquectina. El efecto inhibitorio puede demostrarse in vitro en presencia de concentraciones de cortisol correspondientes a niveles de cortisol libre en humanos normales vivos. Entonces, las hormonas glucocorticoides pueden impedir la liberación de caquectina, con todos sus efectos deletereos, lo cual puede ocurrir en presencia de una infección menor. La aumentada susceptibilidad a las infecciones en pacientes adrenalectomizados o deficientes de glucocorticoides puede reflejar la pérdida de este mecanismo de control.

ANTAGONISMOS A LA ACCION DE LA CAQUECTINA EN EL MANEJO DE DESORDENES INFLAMATORIOS:

Las medidas terapéuticas dirigidas a atenuar la respuesta inflamatoria son al presente muy inespecíficos. Las hormonas glucocorticoides y una variedad de drogas citotóxicas pueden impedir la inflamación efectivamente, pero también afectar el metabolismo del huésped y detienen la proliferación de muchos tejidos normales del huésped. Como un mediador central de la inflamación, la caquectina es un punto de ataque aislado para la acción farmacoterapéutica.

Se ha demostrado que ratones tratados con un antisero policlonal dirigido contra caquectina de ratón se hacen resistentes a los efectos letales de los lipopolisacáridos. Entonces parece posible que anticuerpos monoclonales neutralizantes dirigidos contra caquectina humana pueden ser de provecho en el tratamiento de la sépsis, particularmente en sus estadios tempranos.

Faltaría determinar si esos anticuerpos (u otros antagonistas de caquectinas) podrían ser útiles en el tratamiento de otros estados patológicos en los cuales la inflamación juega algún papel. Sin embargo se ha anticipado que neutralización específica de la caquectina y citoquinas relacionadas, pueden ofrecer nuevos planteamientos terapéuticos con los cuales tratar un amplio aspecto de enfermedades.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- Costa G. Cachexia, the metabolic component of neoplastic diseases. *Cancer* 1977; 37: 2327–35
- Beutler B. Cachectin/ tumor necrosis factor: production distribution and metabolic fate in vivo. *Immunology* 1985; 135: 3972–7.
- Beutler B. and Cerami A. Cachectin: more than a tumor necrosis factor. *NEJ* 1987; 136: 379–85.
- Beutler B. and Krochin N. Control of cachectin (tumor necrosis factor) synthesis: mechanisms of endotoxin resistance. *Science* 1986; 232: 977–80.
- Watson J., Kelly K. The genetic mapping of a defective LPS response gene in C3H/HeJ mice. *Immunology* 1978; 120: 422–4.
- Tracey K., Beutler B. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986; 234: 470–4.
- Nishijima H., Weil M. Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with gram negative bacteremia. *Medicine* 1973; 52: 287–94.
- Dem. Production of an anti-tumor cytotoxin by human monocytes. *Immunology*; 1981; 44: 135–42.
- McManus L., Hanahan D. Pathobiology of the intravenous infusion of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine, a synthetic platelet-activating factor, in the rabbit. *Immunology* 1980; 124: 2919–24.
- Stolpen A., Guinan E. Recombinant tumor necrosis factor and immune interferon act singly and in combination to reorganize human vascular endothelial cell monolayers. *Am. J. Pathology*; 1986; 123: 16–24.
- Libby P., Ordovas J. Endotoxin and tumor necrosis factor induce interleukin-1 gene expression in adult human vascular endothelial cells. *Am. J. Pathol.* 1986; 124: 179–85.
- Pober J., Gimbrone M. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin-1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *Immunology* 1986; 137: 1893–6.
- Kawami M., Cerami A. Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. *JEM* 1981; 154: 631–9.