

Concentraciones séricas de interleucina-10 en embarazadas normales

Drs. Tania Romero Adrián*, Ana Ruiz**, Rafael Molina Vílchez***, Evelyn González**, José Taborda***, Jesús Estévez****

RESUMEN

Objetivo: Estudiar las concentraciones séricas de interleucina-10 en embarazadas normales.

Método: Investigación prospectiva de 90 muestras de embarazadas, 30 por cada trimestre y 30 mujeres normales no gestantes. Se midió la interleucina-10 en suero, por un método de análisis enzimático (ELISA).

Ambiente: Cátedra de Inmunología. Escuela de Medicina. Universidad del Zulia.

Resultados: Valores bajos de interleucina-10 en el primer y el tercer trimestre, con ascenso en el segundo, que no llega a igualar los niveles del grupo control.

Conclusiones: Las fluctuaciones de la citocina parecen destinadas a favorecer el aloinjerto fetal, propiciar la síntesis de varios factores de crecimiento y de óxido nítrico. Las cifras de segundo trimestre podrían oponerse al desarrollo de macroplacentas.

Palabras clave: Citocinas. Embarazo normal. Interleucina-10.

SUMMARY

Objective: To study interleucin-10 serum concentration in normal pregnancy

Method: Prospective investigation of 90 pregnant women (30 for each trimester) and 30 healthy nonpregnant controls. Serum cytokine concentrations were measured by double antibody enzymatic analysis (ELISA).

Setting: Chair of Immunology. School of Medicine. University of Zulia. Maracaibo

Results: Low interleucin-10 values in first and third trimester, with a rise in the second, although the control group mean level is not reached.

Conclusions: Interleucin-10 serum values fluctuations seem useful in order to protect the fetal allograft, by enhancing several growth factors and nitric oxide production. The second trimester rise may play an inhibiting role on supranormal placental growth.

Key words: Cytokines. Normal pregnancy. Interleukin-10.

INTRODUCCIÓN

La interleucina-10 (IL-10) fue conocida originalmente como factor inhibidor de la síntesis de citocinas (1,2). Es producida principalmente por células T-memoria de los fenotipos Th1, Th2 y Th0 (3). También la secretan ciertas subpoblaciones de

células B, T, citotóxicas, mastocitarias, monocitos, queratinocitos, eosinófilos y varias células tumorales (4,5).

Actúa inhibiendo citocinas proinflamatorias, como la IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-12 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), factores de crecimiento para granulocitos (G-CSF) y para granulocitos y macrófagos (GM-CSF), quimiocinas, como la proteína inhibidora de macrófagos (MIP-1 α) e interferón γ (IFN- γ). Es de aparición relativamente tardía en la respuesta inmunitaria. Su ARN mensajero (ARNm) se presenta 8 horas después de la estimulación y llega a su máximo entre 12 y 24 horas. Se autorregula a través de la inhibición de su propio ARNm (4,6).

Trabajo subvencionado por el CONDES (Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico de la Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela).

*Médica Jefe del posgrado de inmunología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo.

**Bioanalista. Cursante de la maestría de inmunología.

***Médico gineco-obstetra.

****Médico del Instituto de Investigaciones Clínicas. Universidad del Zulia.

Recibido: 24-02-99

Aceptado para publicación: 01-06-99

Hay estudios realizados *in vitro*, que demuestran la producción de esta citocina, tanto por el cito como por el sincitiotrofoblasto (7). Con respecto al embarazo, la IL-10 tiene efectos aparentemente contradictorios. Por un lado, contribuye a frenar la respuesta inmune del sistema Th-1, por disminución de la actividad de los macrófagos como células presentadoras (8), lo que es protector para el feto (9). Pero por el otro, disminuye la producción de óxido nítrico, potente vasodilatador, comprometiendo el flujo sanguíneo de la unidad fetoplacentaria (10), además, modula negativamente la formación del factor estimulante de colonias 1 (CSF 1), del cual, está demostrada una correlación positiva con el peso al nacer (11). Se han encontrado niveles altos de IL-10 en el líquido amniótico de fetos con bajo peso al nacer (12).

Hasta donde tenemos conocimiento, no hay estudios sobre IL-10 en las distintas épocas del embarazo. En esta comunicación, nos referimos a la concentración sérica de la interleucina en los tres trimestres.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 90 embarazadas normales, 30 de cada trimestre, y un grupo de control formado por mujeres no gestantes sin aparente patología. En cada embarazada incluida, la fecha de la última menstruación era conocida y, la biometría fetal ultrasónica estaba acorde con ella. A todas se le extrajeron 20 cm³ de sangre, sin anticoagulante, separándose el suero por centrifugación a 1 000g durante 10 minutos. La muestra fue conservada a -70°C y procesada según técnica de inmunoanálisis enzimático (ELISA) de doble anticuerpo (“*Quantikine immunoassays*”, del Laboratorio “*R and D Systems*” lote número 9721363).

Los resultados de IL-10 se expresaron en pg/ml, como valores absolutos y media \pm error estándar. La edad de gestación y la cronológica materna, aparecen en media \pm desviación estándar (Cuadro 1).

RESULTADOS

La concentración sérica de la interleucina (en pg/ml) en el primer trimestre fue de 16,0 \pm 1,0. En el segundo 32,9 \pm 2,6, y en el tercero, 13,2 \pm 1,8. La del grupo testigo fue de 34,7 \pm 2,8. En el Cuadro 2, pueden verse los valores en suero junto a la edad de gestación y cronológica de las mujeres estudiadas.

Cuadro 1
Características de los grupos estudiados

Características	Embarazo normal			Mujeres sin embarazo (n=30)
	Primer (n=30)	Segundo (n=30)	Tercer (n=30)	
Edad cronológica (años)				
M \pm DE	27,8 \pm 2,5	25,8 \pm 3,6	27,5 \pm 2,8	27,7 \pm 3,7
Rango	22-32	18-31	23-34	20-34
Edad de gestación (semanas)				
M \pm DE	8,0 \pm 1,7	18,7 \pm 3,8	30,8 \pm 3,1	
Rango	5-10	14-26	27-39	

Cuadro 2

Concentraciones séricas de IL-10 en mujeres embarazadas normales y sin embarazo

Grupos estudiados	IL-10 (pg/ml)
Sin embarazo	34,7 \pm 2,8 ^{*a}
1 ^{er} Trimestre	16,0 \pm 1,0
2 ^{do} Trimestre	32,9 \pm 2,6 ^b
3 ^{er} Trimestre	13,2 \pm 1,8

*Las cifras representan la media \pm E.E. de 30 individuos estudiados.

^aDiferente significativamente de 1^{er}o y 3^{er} trimestres (p < 0,001).

^bDiferente significativamente de 1^{er}o y 3^{er} trimestres (p < 0,001).

DISCUSIÓN

Hubo disminución significativa de los niveles de la citocina, tanto en el primero como en el tercer trimestre del embarazo, con p < 0,001. A pesar de que aún no están bien demostradas las causas de ese descenso, parece lógico pensar que obedece a un mecanismo facilitador de la producción de los factores de crecimiento ya mencionados, así como la de óxido nítrico, el vasodilatador fisiológico (10), a favor del desarrollo de la placenta y del producto.

El incremento encontrado durante el segundo trimestre, aunque sin diferencia estadísticamente válida con el grupo testigo, por debajo de cuyas cifras se mantuvo, tal vez tenga un papel regulador en el crecimiento del feto y la placenta, evitando las macropiomas y los macrosómicos. Esto, desde luego, aún está en el terreno de las hipótesis y merece investigaciones futuras. Hemos observado (datos no publicados) que, este aumento de IL-10 coincide con el de TNF- α y el descenso del IFN- γ y la IL-2. Se conoce que hay un mecanismo interregulatorio entre TNF- α , IL-10, IFN- γ e IL-2. Al subir el TNF- α , se estimula la liberación de IL-10. Ésta inhibe al IFN- γ y a la IL-2 (1,4). La consecuencia de este complicado sistema de señales intercelulares, es el predominio del sistema inmunológico Th-2, beneficioso al embarazo, sobre el Th-1, potencialmente dañino a éste (9). Los valores en ascenso de la IL-10 en el segundo trimestre, puede hipotetizarse, tienden a deprimir la respuesta inmunitaria alógena. El hecho de que las concentraciones no lleguen a superar las del grupo control, quizás se explique porque, de hacerlo, podrán ejercer un efecto negativo de importancia sobre la síntesis de óxido nítrico, con las consecuencias hemodinámicas conocidas.

El descenso significativo encontrado en la presente serie, en muestras del tercer trimestre, puede reconocer como causa el ya citado mecanismo autorregulatorio que tiene la propia citocina (4), o quitar el bloqueo a la liberación de IL-2, que ocurre en esta fase de la gestación. Queda mucho trabajo por hacer, con respecto al papel de la intrincada red de citocinas en la fisiología del embarazo.

REFERENCIAS

1. Mosmann TR, Moore KW. The role of IL-10 crossregulation of TH1 and Th2 responses. *Immunol Today* 1991;12(3):A49-A53.
2. Fiorentino DR, Bond MWW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989;170:2081-2095.
3. Matthes T, Werner EC, Tang H, Zhang X, Kindler V, Zubler H. Cytokine mRNA expression during an in vitro response of human B lymphocytes: Kinetics of B cell tumor necrosis factor alpha, interleukin (IL) 6, IL-10, and transforming growth factor beta 1 mRNAs. *J Exp Med* 1993;178:521-528.
4. Borish L. Updates on cells and cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:293-297.
5. Wanidworanun C, Strober W. Predominant role of tumor necrosis factor- α in human monocyte IL-10 synthesis. *J Immunol* 1993;151:6853-6861.
6. Yssel H, de Waal Malefyt R, Roncarolo MG, Abrahams JS, Lahesmaa R, Spits H, et al. IL-10 is produced by subsets of human CD4+ T cell clones and peripheral blood T cells. *J Immunol* 1992;149:2378-2384.
7. Roth I, Corry DB, Locksley RM, Abrahams JS, Litton MJ, Fisher SJ. Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 1996;184:539-548.
8. Janeway C, Travers P. *Immunobiology*. 2ª edición. Londres: Current Biology Garland Pub. Inc. 1996;12:1-12-35.
9. Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-356.
10. Cunha FQ, Moncada S, Liew FY. Interleukin-10 (IL-10) inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon-gamma in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:1155-1159.
11. Heyborne K, Witkin SS, McGregor JA. Tumor necrosis factor- α in midtrimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:920-925.
12. Heyborne KD, McGregor JA, Henry G, Witkin SS, Abrams JS. Interleukin-10 in amniotic fluid at midtrimester: Immune activation and suppression in relation to fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:55-59.