

Interferón-Gamma en el suero de pacientes con preeclampsia

Drs. Ana Ruiz, Tania Romero Adrián, Rafael Molina Vílchez, Wintila Heredia, Ricardo Atencio, Mary Catty Montero

Cátedra de Inmunología, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad del Zulia

RESUMEN

Objetivo: Investigar las concentraciones de Interferón-Gamma en sueros de pacientes con preeclampsia.

Ambiente: Cátedra de Inmunología. Departamento de Ciencias Fisiológicas.

Método: Estudio prospectivo en 30 pacientes con preeclampsia y 30 controles con embarazo no complicado en tercer trimestre. Cuantificación de la citocina con inmunoanálisis enzimático de doble anticuerpo.

Resultados: Cifras elevadas en preeclampsia. Diferencia significativa con el control.

Conclusiones: El interferón-gamma, como otras citocinas de fenotipo Th1, parece estar involucrado en la patogenia de la preeclampsia.

Palabras clave: Citocinas. Embarazo. Interferón-gamma. Preeclampsia.

SUMMARY

Objective: To study interferon-gamma serum concentrations in preeclampsia.

Setting: Chair of Immunology. Department of Physiological Sciences.

Method: Prospective investigation with 30 preeclamptic patients and a control group of 30 non complicated third trimester pregnant women. Cytokine was quantified by double antibody enzymatic immunoanalysis.

Results: High concentrations in preeclampsia. Significant difference with controls.

Conclusions: Interferon-gamma, as well as other Th1 phenotype cytokines, might be related with the pathogenesis of preeclampsia.

Key words: Cytokines. Pregnancy. Interferon-gamma. Preeclampsia.

INTRODUCCIÓN

El interferón-gamma -IFN γ - es una linfocina producida por los linfocitos T activados, los macrófagos y las células asesinas naturales -NK-. Forma parte de las llamadas citocinas Th1 (1-3), que participan en la respuesta inmunitaria mediada por células, e inhibe la proliferación de Th2, disminuyendo, por lo consiguiente, la inmunidad humoral. Su receptor específico de membrana, IFN- γ R, se ha encontrado en casi todos los tipos celulares.

Esta linfocina es el más potente activador conocido de los macrófagos, aumentando su actividad microbicida y, en menor grado, la citotóxica (4).

Con análisis inmunohistoquímicos y de anticuerpos monoclonales, está demostrado que en la placenta humana se expresa el IFN- γ R, tanto al comienzo como al final del embarazo. La expresión de la citocina es intensa en el primer trimestre, mientras que a término es casi imperceptible, sugiriendo algunos que, la expresión del receptor está relacionada con la presencia de la citocina en el embarazo temprano, más no al final (5).

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

Recibido: 09-11-99

Aceptado para publicación: 03-04-00

Se piensa que el IFN- γ puede jugar un importante papel en la implantación y en los estadios iniciales de la gestación. Incrementa la expresión de antígenos clase I del complejo mayor de histocompatibilidad -MHC- en las células trofoblásticas de murinos y de humanos (6), y tiende a que se expresen, de manera co-dominante, los antígenos maternos y paternos (7,8). La supresión de los antígenos clase I y II del MHC, es necesaria para el mantenimiento del embarazo normal (8), y para los de la clase I, puede ser revertida por citocinas proinflamatorias (7), como el IFN- γ . Caracterizándose la preeclampsia -PE- por un defecto de implantación del trofoblasto (9), es razonable pensar que el IFN- γ pudiera estar involucrado como factor contribuyente a ella. Otras de las citocinas Th1 se relacionan con su mecanismo patogénico (10-14).

En este trabajo se investigan las concentraciones séricas de INF- γ en pacientes con PE.

MATERIAL Y MÉTODO

Los niveles de INF- γ en el suero, fueron medidos en una población de 30 mujeres con PE y 30 con gestación no complicada, durante el tercer trimestre. Los criterios de inclusión en el grupo de PE fueron: tensión arterial igual o por encima de 140/90, en pacientes normotensas antes de la vigésima semana del embarazo actual, proteinuria mayor de 300 mg en 24 horas, o al menos una cruz, y edema generalizado. En las que formaron parte del grupo control había certeza de la fecha de la última menstruación, y los datos de biometría fetal señalaban una edad de gestación compatible con la cronológica.

El grupo con PE tuvo edad media de 21,1 años \pm 1,2 (error estándar), con extremos de 15 y 35. La media de los controles fue 30,8 \pm 0,6, con extremos de 27 a 39 años.

La citocina fue cuantificada en suero por la técnica de inmunoanálisis enzimático de doble anticuerpo (Elisa), descrita en publicaciones anteriores (15), con equipos comerciales "*Quantikine immunoassays*", del laboratorio "R y D system". Esta técnica tiene una sensibilidad para IFN- γ menor de 3 pg/ml. Los resultados se expresaron en valores absolutos y media \pm error estándar. Para comparación de los valores medios se empleó el test de ANOVA en una dirección, con "*post test*" de Turkey.

RESULTADOS

Las pacientes con PE tuvieron una concentración media de 14,4 \pm 0,7 pg/ml. Para los controles de tercer trimestre, los resultados fueron: 4,4 \pm 0,2 pg/ml. La diferencia fue altamente significativa: $p < 0,001$.

DISCUSIÓN

La evolución normal del embarazo requiere de un complicado proceso de adaptación inmune en la interfase materno-fetal. Algunas de las patologías que habitualmente la complican, se han relacionado con alteraciones en la formación de citocinas. Para Dekker y Sibai (16), éstas lucen como las primeras candidatas entre las moléculas circulantes con capacidad de activación del endotelio, para explicar algunos eventos de la fisiopatología de la PE. Las publicaciones han hecho énfasis en el papel del factor de necrosis tumoral alfa -TNF- α - y sus receptores solubles (14,17), y algunas de las interleucinas (10,11,18-21).

Los interferones alfa, beta y gamma, junto al TNF- α y al factor transformador de crecimiento beta TGF- β , son capaces de inhibir la síntesis de ácido desoxirribonucleico del trofoblasto, mientras que la IL-1, la IL-6 y el factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos, GM-CSF, se consideran como estimuladores del crecimiento trofoblástico (16,22,23). El IFN- γ inhibe la producción del GM-CSF y estimula las células asesinas naturales, lo que puede provocar el aborto.

Tanto el IFN- γ como su receptor se expresan en la placenta humana al comienzo del embarazo (5). En el embarazo de ratones se detecta la expresión del IFN- γ en los tejidos de la gestación a los 6 y 12 días, más no a los 18 (2). La IL-10 interviene para modular negativamente la producción del IFN- γ , puesto que después del día 12, el sobrenadante de células deciduales es capaz de inhibir la liberación por células esplénicas activadas por la IL-2, lo que a su vez, se bloquea añadiendo anticuerpos monoclonales anti-L-10. En la decidua de estos animales, con el progreso de la gestación, aumenta la relación de citocinas Th2/Th1. El cociente IL-10/IFN- γ en el sobrenadante de células deciduales, es de 3:1 en el día 6, y 10: 1 en el día 2. En cambio, para el sobrenadante de células esplénicas, la relación se invierte, siendo 1: 45 (2).

Las concentraciones de IFN- γ en el suero de mujeres normales descienden progresiva y significativamente a medida que avanza la gestación (24). Las de la IL-2 y el TNF- α , otras citocinas Th1, así como de sus receptores solubles, se han encontrado aumentadas en la PE (10,11,17). Parece lógico pensar que se observe, igualmente, un aumento de los niveles de IFN- γ . Dudley (25) ha reportado elevación, en la PE, del IFN- γ en el suero, aunque sin una buena correlación con la IL-12, otra de las citocinas cuya posible influencia en la patogenia de esa enfermedad se discute. Otros investigadores (16,26) coinciden en señalar valores séricos aumentados, comentando que el IFN- γ regula positivamente la expresión de la molécula de adhesión intercelular, o ICAM-1, y la síntesis de IL-6, lo que contribuiría a explicar el aumento de esta última en PE (27). Sin embargo, algunos estudios no han logrado detectar aumento del IFN- γ , aunque sí de la IL-12, sustancia estrechamente relacionada con él (28).

Los valores elevados de IFN- γ encontrados durante la fase clínica de la PE, obligan a interrogarse sobre la posibilidad de que existan también en etapas más tempranas del embarazo, como sucede con los de IL-2, TNF- α y sus receptores solubles. Un estudio longitudinal respondería este cuestionamiento. Es digno de mención que, aun con cifras significativamente elevadas respecto al grupo control del tercer trimestre normal, las concentraciones de IFN- γ en pacientes con PE, permanecen muy bajas en comparación con mujeres no embarazadas (24).

REFERENCIAS

1. 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(7):353-356.
2. Lin H, Mosmann TR, Guilbert L, Tuntipopinat S, Wegmann TG. Synthesis of T helper 2-Type cytokines at the maternal-fetal interface. *J Immunol* 1993;151(9):4562-4573.
3. Omu AE, Al-Qattan F, Diejomaoh ME, Al-Yatama M. Differential levels of T helper cytokines in preeclampsia: Pregnancy, labor and puerperium. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:673-680.
4. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Citocinas. En: Stites DP, Terr AI, Parslow TG, editores. *Inmunología básica y clínica*. 8ª edición. México: Editorial Manual Moderno; 1996.p.133-155.
5. Paulesu L, Romagnoli R, Cintonino M, Ricci MG, Garotta G. First trimester trophoblast expresses both interferon- γ and interferon- γ -receptor. *J Reprod Immunol* 1994:37-48.
6. Grabowska A, Chumbley G, Carter G, Loke YW. Interferon-gamma enhances mRNA and surface expression of class I antigen on human extravillous trophoblast. *Placenta* 1990;11:301-308.
7. Lenfant F, Fort M, Rodríguez AM, Campan A, Aguerre-Girr M, et al. Absence of imprinting of HLA class Ia genes leads to coexpression of bipaternal alleles on term human trophoblast cells upon IFN- γ . *Immunogenetics* 1998;47:297-304.
8. Iwatani Y, Watanabe M. The maternal immune system in health and disease. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998;10:453-458.
9. Roger BB, Bloom SL, Leveno KJ. Atherosclerosis revisited: Current concepts on the pathophysiology of implantation site disorders. *Obstet Gynecol Survey* 1999;54(3):189-195.
10. Eneroth E, Remberger M, Vahline A, Ringden O. Increased serum concentrations of interleukin-2 receptor in the first trimester in women who later developed severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:591-593.
11. Hamai Y, Fujii T, Yamashita T, Kozuma S, Okai T, Taketani Y. Pathogenic implication of interleukin-2 expressed in preeclamptic decidua tissues: A possible mechanism of deranged vasculature of the placenta associated with eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1997;38(2):83-88.
12. Stark JM. Pre-eclampsia and cytokine induced oxidative stress. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:105-109.
13. Sattar N, Gaw A, Packard CJ, Greer IA. Potential pathogenic roles of aberrant lipoprotein and fatty acid metabolism in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:614-620.
14. Molina Vélchez R, Romero Adrián T, Ruiz A. Citocinas en la fisiopatología de la preeclampsia. *Gac Méd Caracas*. 1999;107:505-516.
15. Romero Adrián T, Ruiz A, Molina Vélchez R, González E, Tabora J, Estéves J. Concentraciones séricas de interleucina-2 en el embarazo normal. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(1):3-6.
16. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999;23(1):24-33.
17. Williams MA, Mahomed K, Farrand A, Woelk GB, Mudzamiri S, Madzime S, et al. Plasma tumor necrosis factor-alpha soluble receptor p55 (sTNFp55) concentrations in eclamptic, preeclamptic and normotensive Zimbabwean women. *J Reprod Immunol* 1998;40:159-173.
18. Vince GS, Starkey PM, Austgulen R, Kwiatkowski D, Redman CWG. Interleukin-6, tumor necrosis factor receptors in women with preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:20-25.
19. Nabayashi M, Sakura M, Takeda Y, Sato K. Elevated IL-6 in midtrimester amniotic fluid is involved with the onset of preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998;39(5):329-334.
20. Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, Varner MW, Gately

- M. Elevations of serum interleukin-12 concentrations in women with severe pre-eclampsia and HELLP syndrome. *J Reprod Immunol* 1996;31:9-107.
21. Daniel Y, Kupfermanc MJ, Baram A, Jaffa AJ, Fait G, Wolman I, et al. Plasma interleukin-12 is elevated in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998;36(9):376-380.
22. Clark DA. Cytokines, decidua, and early pregnancy. *Oxf Rev Reprod Biol* 1993;15:83-110.
23. Giudice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: Their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil Steril* 1994;61:1-17.
24. Ruiz A, Romero Adrián T, Molina Vílchez R, González E, Taborda J, Estévez J. Concentraciones séricas de interferón-gamma en embarazadas normales. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1999;59(3):173-175.
25. Dudley DJ. Is pre-eclampsia a Th-1 immune condition? *J Reprod Immunol* 1997;34:159-161.
26. Toohey JS, Morgan MA, Yaziri ND, Yousefi S, de Veciana M, Lien J. Longitudinal plasma ICAM-1 & IFN in pre-eclampsia. *Hypertens Pregn* 1994;13:319.
27. Greer IA, Lyall F, Perera T, Boswell F, Macara IM. Increased concentrations of cytokines, interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with eclampsia: A mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol* 1994;84:937-940.
28. Kupfermanc DY, Baram A, Jaffa AJ, Fait G, Wolman Y, Lessing JB. Plasma interleukin-12 is elevated in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 1998;39(6):376-380.



Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

Invita a la

Jornada de Obstetricia y Ginecología

19 al 21 de octubre de 2000

Hotel Morichal Largo
Maturín, Estado Monagas

Información e inscripciones:

- Sede de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Maternidad Concepción Palacios, Av. San Martín, Caracas.
Teléfono: (582) 451.5955 462.7147- Fax: (582) 451.0895
- CONGRECA C.A. Av Blandín, Centro Comercial Mata de Coco, Piso 3, Oficina Oeste, La Castellana, Caracas. Teléfono: (582) 263.9733 - Fax: (582) 263.8443 - 3672.