

INMUNODERMATOLOGÍA

Inhibición de Citokinas por un nuevo esteroide: Furoato de Mometasona

Beberly E. Barton, James P. Jakway, Sydney R. Smith y Marvin I. Siegel. Bloomfield, New Jersey, EE.UU.
Tomado de la revista: Immunopharmacology and immunotoxicology, 1991: 13(3): 251-261

Resumen

El furoato de mometasona resultó, un potente inhibidor de citokinas inflamatorias, IL-1, IL-6, y FNT- α . La potencia del furoato de mometasona en la inhibición de la producción de citokinas se comparó con hidrocortisona, betametasona, dexametasona, y beclometasona.

La IL-6 y el FNT- α fueron producidas por células WEHI-265.1 (leucemia mielomonocítica murina) estimuladas por lipopolisacáridos (LPS). Veinticuatro horas después de la estimulación por LPS, se separó el sobrenadante libre de células y se midió el contenido de citokinas mediante un método ELISA específico para cada una.

La síntesis de IL-1 se indujo en macrófagos peritoneales cosechados de ratones BALB/c después de la incubación con LPS por 24 horas. El contenido de IL-1 en el sobrenadante libre de células se determinó por el método biológico timocito-coestimulador.

Mediante estos sistemas se encontró que el furoato de mometasona fue el más potente de los esteroides en la inhibición de la producción de las tres citokinas. Las IC₅₀ fueron 0.05 nM (IL-1), 0.15 nM (IL-6) y 0.25 nM (FNT- α). La inhibición de la producción de mediadores proinflamatorios por concentraciones extremadamente bajas de furoato de mometasona sugiere que este esteroide debe ser altamente efectivo en varias patologías.

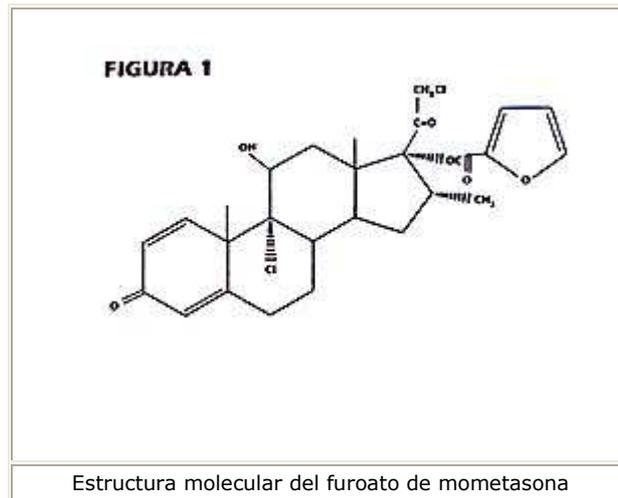
Introducción

En la iniciación y mantenimiento del estado inflamatorio se encuentran íntimamente involucradas citokinas (IL-1), (IL-6) y (FNT- α) producidas por células monocíticas activadas. Se sabe desde hace algún tiempo, que su producción puede ser inhibida por esteroides [1,2,3].

Debido a la importancia de estas citokinas en el desarrollo y mantenimiento del estado inflamatorio, estudiamos varios esteroides respecto a su potencia en la inhibición de la producción de citokinas.

El furoato de mometasona (figura 1) fue el más potente de los esteroides estudiados en la inhibición de la síntesis y liberación de IL-6 y FNT- α , con valores de IC₅₀ de 0.1, 0.15 y 0.25 nM, respectivamente.

La importancia de estas citokinas en el desarrollo y mantenimiento del estado inflamatorio y la propiedad de algunos esteroides de inhibir su producción han sido bien documentadas [1,2,3]. Por lo tanto, decidimos comparar la potencia del furoato de mometasona en la inhibición de la producción del IL-1, IL-6 y FNT- α en comparación con otros esteroides.



Materiales y métodos

Sustancias: furoato de mometasona, fosfato de betametasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona y dipropionato de beclometasona.

Línea Celular. Células de leucemia mielomononítica murina (LMM)

Análisis de inhibición de Citokinas (IL-6 y FNT- α). Para determinar la potencia de los esteroides estudiados, las sustancias y los vehículos controles se incubaron con células (LMM). Después de 24 horas de incubación, se separó el sobrenadante libre de células y se determinó el contenido de citokinas mediante un método ELISA específico para cada una.

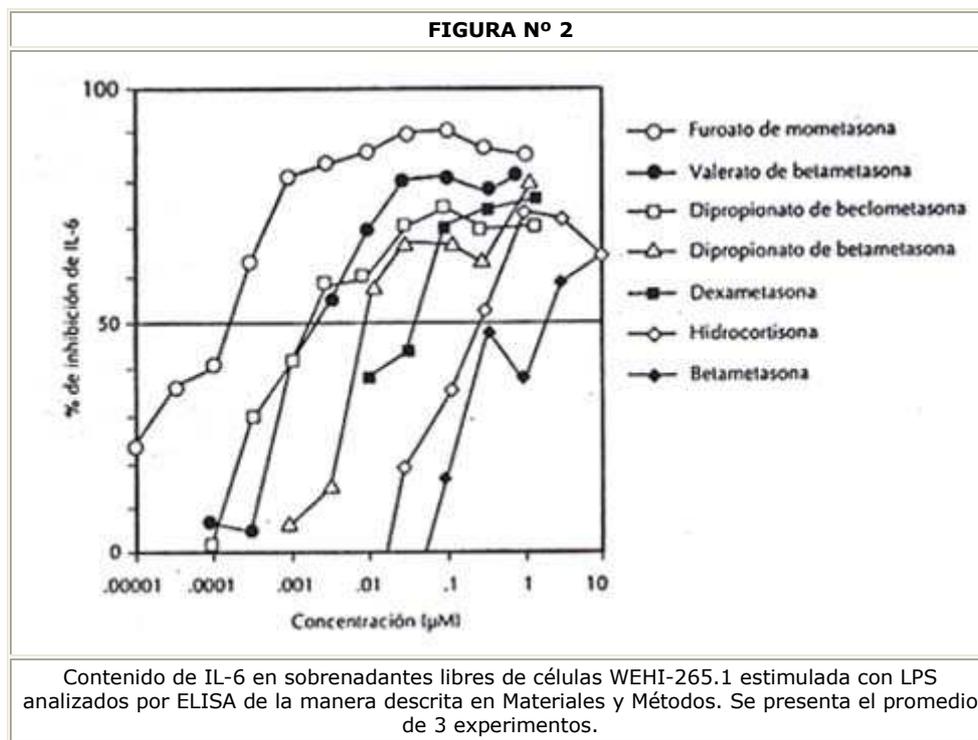
Método ELISA para FNT- α . Este método [6] fue desarrollado por el Dr. Robert Schreiber, Departamento de Patología, Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, St. Louis, MO, y se utilizó sin modificaciones [6]. Se midió la absorbancia a 405 nm.

Análisis Estadístico de los datos de ELISA. El programa DELTASOFT™ (Biometallics Software) realiza un análisis de regresión lineal de las muestras por triplicado de cada determinación de citokina. De esta manera se calcularon los valores de IC₅₀ para cada esteroide. Se hicieron tres determinaciones independientes para cada esteroide.

Resultados

El furoato de mometasona fue el más potente inhibidor de la síntesis y liberación de todas las tres citokinas estudiadas. La IC₅₀ para IL-6 fue de 0.15 nM (figura 2); para FNT- α fue de 0.25 nM (figura 3) y para IL-1 fue de 0.05 nM (figura 4). Las potencias de la actividad inhibitoria de la producción de IL-6 fueron, en orden decreciente furoato de mometasona > dipropionato de beclometasona > valerato de betametasona > dipropionato de betametasona > dexametasona > hidrocortisona > betametasona alcohol. Las potencias de la actividad FNT- α fueron, en orden decreciente: furoato de mometasona > valerato de betametasona > dipropionato de betametasona = dexametasona > dipropionato de beclometasona = fosfato de betametasona > hidrocortisona. Las potencias de la actividad inhibitoria de la producción de IL-1 fueron, en orden decreciente: furoato de mometasona > valerato de betametasona > dipropionato de betametasona >

betametasona alcohol > dexametasona alcohol > fosfato de betametasona. En el experimento ilustrado en la Figura 4, no se determinaron los efectos de dipropionato de beclometasona ni de hidrocortisona sobre la producción de IL-1.



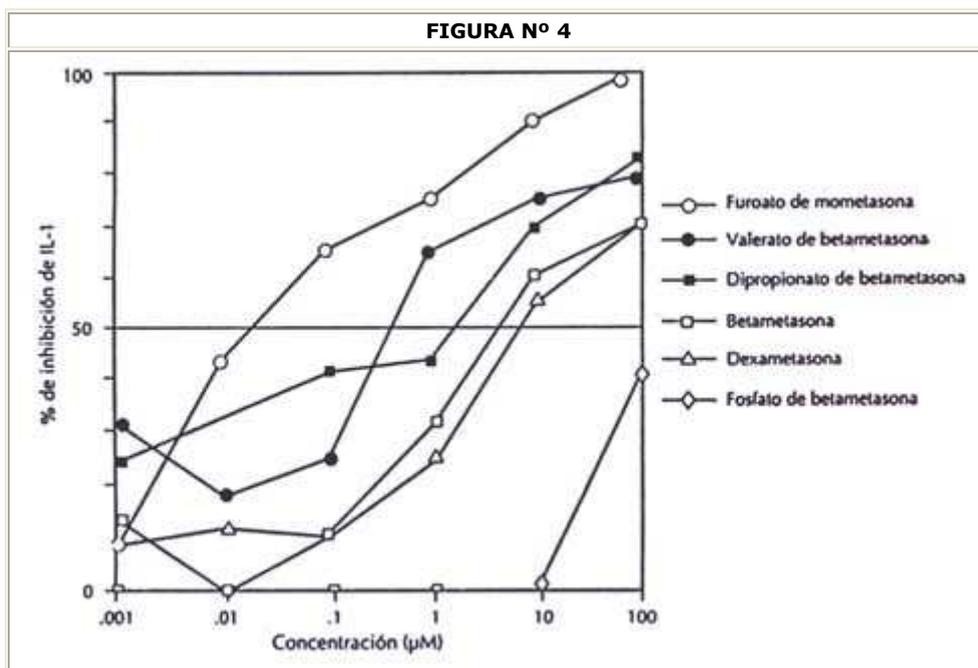
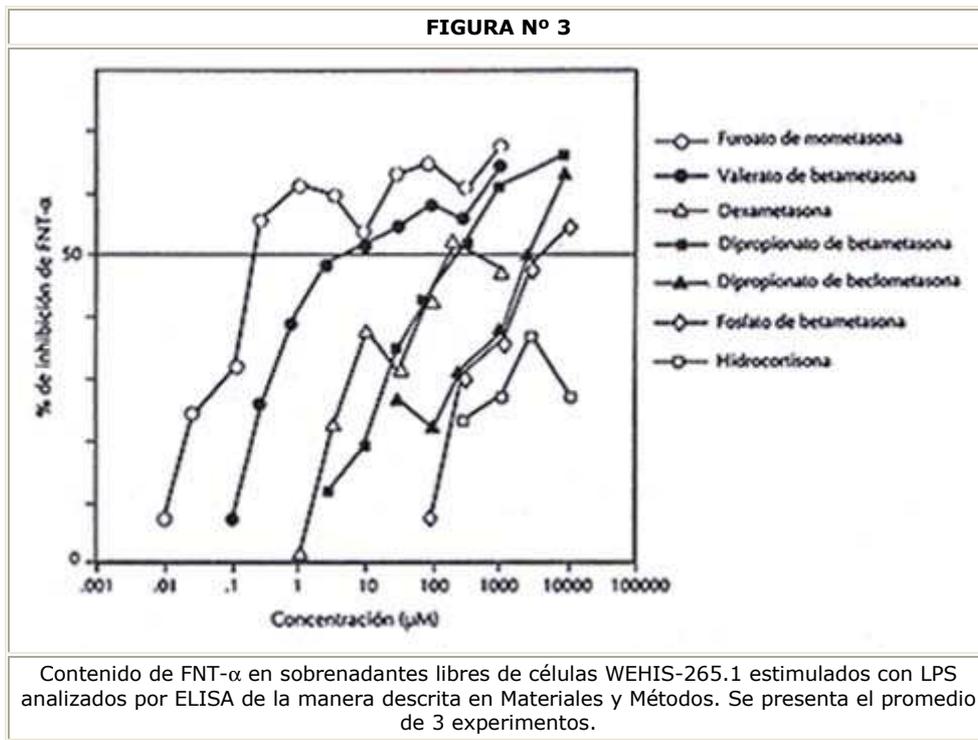
Discusión

En comparación con otros 6 esteroides el furoato de mometasona resultó el más potente inhibidor de la síntesis y liberación de IL-1, IL-6 y FNT- α . Las citocinas estudiadas IL-1, IL-6 y FNT- α desempeñan un importante papel en el origen y mantenimiento del estado inflamatorio [1,2,3]. Por ejemplo, todas son pirógenos endógenos presumiblemente debido a su propiedad de inducir la síntesis de prostaglandina. Tanto la IL-1 como la FNT- α inducen neutrofilia in vivo, e inducen la síntesis de reactivos de la fase aguda en células hepáticas [1,3]. La IL-6 es el principal mediador de la respuesta de la fase aguda en humanos y roedores [7], y es un importante factor de pronóstico en el choque séptico [7]. Además de estas actividades, estos compuestos están involucrados en la inflamación local y sistémica.

Hay evidencia reciente que sugiere un papel de la IL-1 y la IL-6 en la inflamación cutánea particularmente en psoriasis [8]. Aunque aparentemente, los queratinocitos producen constitutivamente estas dos citocinas bajo condiciones normales, las cantidades de IL-1 y de IL-6 encontradas en lesiones psoriáticas es bastante elevada, tanto a niveles de ARNm como de proteínas [9,10]. Un posible mecanismo de acción que explica la eficacia de los esteroides tópicos en psoriasis es la inhibición de la síntesis de IL-1 y IL-6; de manera que, a mayor potencia del esteroide en la supresión de estas citocinas, mayor será su eficacia en el tratamiento de esta enfermedad. Más aún, es probable que los efectos secundarios producidos por la absorción sistémica de esteroides tópicos se puedan evitar utilizando dosis pequeñas de esteroides extremadamente potentes. Recientemente se demostró que el FNT- α aunque no está involucrado en la psoriasis, induce un estado inflamatorio en la piel [11]; por lo tanto, podría tener un papel en otros

desórdenes, y los esteroides que inhiben la síntesis del FNT- α también serían efectivos en esas patologías. Ya se demostró que el FNT- α desempeña una función en otros eventos inflamatorios locales, como el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda [12]. Los esteroides potentes podrían ser útiles en el tratamiento de enfermedades pulmonares como lo son en los desórdenes cutáneos.

Los compuestos que pueden inhibir la síntesis o liberación de estas citokinas tendrían una ventaja sobre las drogas disponibles actualmente, especialmente si su potencia les permite ser eficaces a dosis bajas.



Contenido de IL-1 en sobrenadantes libres de células peritoneales estimuladas analizadas por el método timocito-coestimulador de la manera descrita en Materiales y Métodos. Se presenta el promedio de 3 experimentos.