

Citocinas y Dolor

Caio Marcio Barros de Oliveira ¹, Rioko Kimiko Sakata, TSA ², Adriana Machado Issy ³, Luis Roberto Gerola ⁴, Reynaldo Salomão ⁵

Resumen: de Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R – Citocinas y Dolor.

Justificativa y objetivos: Las citocinas son sustancias necesarias para la respuesta inflamatoria, favoreciendo la cicatrización apropiada de la herida. Sin embargo, la producción exagerada de citocinas proinflamatorias a partir de la lesión puede manifestarse sistémicamente con la inestabilidad hemodinámica o disturbios metabólicos. El objetivo de esta revisión fue describir los efectos de las citocinas en el dolor.

Contenido: Este artículo intenta hacer una revisión de los efectos de las citocinas en el dolor. En enfermedades que se manifiestan con un proceso inflamatorio agudo o crónico, las citocinas pueden ser reconocidas por las neuronas y utilizadas para desencadenar diversas reacciones celulares que influyen en la actividad, proliferación y sobrevida de la célula inmunológica, como también en la producción y en la actividad de otras citocinas. Las citocinas pueden ser proinflamatorias y antiinflamatorias. Las proinflamatorias tienen una relación con la fisiopatología de los síndromes dolorosos. Ya se han descrito las células que segregan las citocinas, las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7 y FNT) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13 y FTC β), las funciones de cada citocina y también cómo ocurre la acción de esas sustancias en el proceso del dolor.

Conclusiones: Las citocinas desempeñan un rol muy importante en el dolor, actuando por medio de diferentes mecanismos en varios locales de las vías de transmisión del dolor.

Descriptores: DOLOR: Nociceptores; Citocinas.

[Rev Bras Anestesiol 2011;61(2): 138-142] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUCCIÓN

Las citocinas son polipéptidos o glucoproteínas extracelulares, hidrosolubles, variando entre 8 y 30 kDa. Se generan por medio de diversos tipos de células en la región de la lesión y por células del sistema inmunológico a través de la activación de proteinocinasas activadas por mitógeno. A diferencia de las hormonas clásicas, las citocinas no se almacenan como moléculas preformadas, y actúan especialmente por mecanismos paracrino (en células vecinas) y autocrino (en las propias células productoras) ^{1,2}. Diferentes tipos de células segregan la misma citocina, y una única citocina puede actuar en diversos tipos de células, fenómeno denominado pleiotropía. Las citocinas son redundantes en sus actividades, o sea, acciones similares pueden ser desencadenadas por diferentes citocinas. A menudo se forman en cascada, o sea, una citocina estimula sus células blanco para que produzcan más citocinas ³. Esas sustancias están vinculadas a receptores específicos, activando mensajeros intracelulares que regulan la transcripción géni-

ca. Así, las citocinas influyen en la actividad, la diferenciación, la proliferación y la sobrevida de la célula inmunológica, como también regulan la producción y la actividad de otras citocinas, que pueden aumentar (proinflamatorias) o atenuar (antiinflamatorias) la respuesta inflamatoria. Algunas citocinas pueden tener acciones pro- (Th1) o antiinflamatorias (Th2), a tono con el microambiente en que se encuentran. Entre las consideradas proinflamatorias, tenemos las interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 y FNT (factor de necrosis tumoral). Las antiinflamatorias son IL-4, IL-10, IL-13 y FTC β (factor transformador de crecimiento β) ^{2,4}.

Las citocinas son mediadores necesarios para conducir la respuesta inflamatoria hacia las regiones de infección y lesión, favoreciendo la cicatrización apropiada de la herida. Pero la producción exagerada de citocinas proinflamatorias a partir de la lesión puede manifestarse sistémicamente con una inestabilidad hemodinámica o con disturbios metabólicos. Después de las lesiones o de las infecciones graves, la respuesta exacerbada y persistente de citocinas Th1 puede contribuir con las lesiones en el órgano objetivo, conllevando al fracaso multiorgánico y por ende, a la muerte. Las citocinas Th2 pueden minimizar algunos de esos efectos indeseados ^{1,2,4}.

Ya que no se puede clasificar a las citocinas en cuanto a la célula de origen o en cuanto a la función biológica, se agruparon en interleucinas (IL, numerada secuencialmente de IL-1 a IL-35), factores de necrosis tumoral (FNT), quimioquinas (citocinas quimiotácticas), interferones (IFN) y factores de crecimiento mesenquimal ^{2,5}.

Recibido por la Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos de la Escuela Paulista de Medicina de la Universidad Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP), SP

1. Anestesiólogo, Especializado en Dolor por la EPM/UNIFESP

2. Coordinadora del Sector de Dolor de la Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos de la EPM/UNIFESP

3. Profesora Adjunta de la Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos de la EPM/UNIFESP

4. Doctor – Profesor Asociado

5. Doctor – Profesor Titular

Sometido el 5 de junio de 2010.

Aprobado para su publicación el 23 de octubre de 2010.

Dirección para correspondencia:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

R. Três de Maio 61-51

V. Clementino

04044-020 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

INTERLEUCINA-1 (IL-1)

La IL-1 es primariamente producida por macrófagos y monocitos, como también por células no inmunológicas, tales como

fibroblastos y células endoteliales activadas durante la lesión celular, la infección, la invasión y la inflamación. Existen dos tipos conocidos: IL-1 α y IL-1 β , con 31 a 33 kDa cada uno. Ellos actúan sobre los mismos receptores, IL-1RI y IL-1RII. El IL-1RI se le considera el receptor activo, mientras que el IL-1RII no posee una molécula de transducción y es funcionalmente inactivo. La IL-1 α está estrechamente vinculada con las membranas celulares y actúa por medio de contactos celulares. Ya la IL-1 β está sintetizada como una proteína precursora (Pro-IL-1 β), que no es segregada en la forma activa hasta ser metabolizada por la enzima caspasa-1. Recientemente se descubrió que, el IL-1 β se expresa en neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal^{1,3,5}. La IL-1 β produce una inflamación sistémica por medio de la activación de la ciclooxigenasa-2, con la formación de PGE₂ en el hipotálamo anterior causando fiebre. También produce la sustancia-P (SP), óxido nítrico (activando la enzima óxido nítrico sintetasa) y moléculas de adherencia endotelial. Posee una importante función en el desarrollo y en el mantenimiento del dolor postoperatorio^{3,5,6}.

La IL-1AR (antagonista de receptor), también es liberada durante la lesión tisular y no posee un efecto agonista tanto *in vitro* como *in vivo*. Así, ella puede competir con los mismos receptores de la IL-1, actuando como un autorregulador endógeno⁴.

Aunque tenga una vida media plasmática de apenas 6 minutos, recientemente se ha venido sugiriendo que la IL-1 tiene una importante función en el desarrollo y en el mantenimiento del dolor postoperatorio^{1,6}.

INTERLEUCINA-2 (IL-2)

La IL-2 es una proteína de 15 kDa, producida principalmente por células-T-CD4, y en una menor cantidad, por células-T-CD8+. Actúa por medio de los receptores IL-2R α , IL-2R β y IL-2R γ , usando la vía intracelular JAK/STAT (Familia Janus de tirosinocinasas / factores de transcripción) para estimular el crecimiento y la proliferación de linfocitos-T y células-B. También induce a la producción de otras citocinas, como, por ejemplo, IFN γ y FNT β , lo que resulta en la activación de los monocitos, neutrófilos y células matadoras naturales. De esa forma, queda demostrado que la IL-2 contribuye para la generación y la propagación de las respuestas inmunológicas específicas del antígeno^{4,5}. En función de que su vida media plasmática es inferior a los 10 minutos, la IL-2 normalmente no se detecta en las lesiones agudas¹.

Aunque los estudios *in vitro* indiquen que la IL-2 es proinflamatoria, su inyección intraplantar genera un efecto antihiperalgésico⁷. La aplicación de IL-2 en el *locus ceruleus* de ratones inhibió la sensación nóxica⁸.

La IL-2 ha venido siendo extensamente estudiada en aplicaciones clínicas, tales como la terapia oncológica, la inmunodeficiencia y el rechazo a los trasplantes⁹⁻¹².

INTERLEUCINA-4 (IL-4)

La IL-4 es una glucoproteína de 15 kDa, con propiedades antiinflamatorias y que es producida por linfocitos -T-CD4,

mastocitos, eosinófilos y basófilos. Posee una acción sobre los linfocitos -T y B, células matadoras naturales, mastocitos, sinoviocitos y células endoteliales, usando la vía JAK/STAT. Induce a la diferenciación de linfocitos -B para producir IgG e IgE, que son inmunoglobulinas importantes en las respuestas alérgicas y antihelmínticas. Actúa sobre los macrófagos activados reduciendo los efectos de las citocinas IL-1, FNT α , IL-6 e IL-8, e inhibiendo la producción de radicales libres de oxígeno. Además, aumenta la susceptibilidad de los macrófagos a los efectos de los glucocorticoides^{2,4}.

La IL-4 posee un potencial terapéutico en muchas situaciones clínicas como por ejemplo, en la soriasis, osteoartritis, linfoma y en el asma¹³⁻¹⁶.

INTERLEUCINA-6 (IL-6)

La IL-6 es una glucoproteína de 22 a 27 kDa, segregada por muchos tipos de células, como los macrófagos, monocitos, eosinófilos, hepatocitos y de la glía, siendo FNT α e IL-1 potentes inductores. Causa fiebre y activa el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, usando los receptores α (IL-6R α) y la subunidad gp130 (glucoproteína 130, miembros de la superfamilia de receptor de citocina de la clase I). Tiene una relación estructural con IL-4, factor inhibidor de leucemia, eritropoyetina y factor neurotrófico ciliar^{2,4}.

Esa interleucina es uno de los más precoces e importantes mediadores de la inducción y el control de la síntesis y la liberación de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos durante los estímulos dolorosos, como el trauma, la infección, la operación y la quemadura. Posteriormente a la lesión, las concentraciones plasmáticas de IL-6 se detectan en 60 minutos, con un pico entre 4 y 6 horas, pudiendo persistir durante 10 días. Se considera el marcador más relevante del grado de lesión tisular durante un procedimiento quirúrgico, en que el aumento excesivo y prolongado está asociado a una morbilidad postoperatoria mayor^{1,17-19}.

La IL-6 es una citocina proinflamatoria que genera la madurez y la activación de los neutrófilos, la madurez de los macrófagos y la diferenciación/mantenimiento de los linfocitos -T citotóxicos y de las células matadoras naturales. Además, activa los astrocitos y la microglía, regulando la expresión de los neuropéptidos posterior a la lesión neuronal, y contribuyendo así para su regeneración. Pero también ejerce propiedades antiinflamatorias durante la lesión, por liberar receptores solubles de FNT (sFNTRs) e IL-1AR^{1,4,5}.

INTERLEUCINA-10 (IL-10)

La IL-10 es un polipéptido no glucosilado con cerca de 18 kDa, sintetizado en células inmunológicas y en tejidos neuroendocrinos y neurales. Su receptor (IL-10R) pertenece a la familia de receptores de citocina de clase II, similar a los receptores para interferones. La producción de IL-10 se perjudica por muchas citocinas, como IL-4, IL-13 y la IFN γ , y también por su propia autorregulación^{1,2,5}.

Inhibe las citocinas proinflamatorias, principalmente FNT, IL-1 y la IL-6, producidas por macrófagos y monocitos activados, estimulando la producción endógena de citocinas antiinflamatorias. Además, aumenta la proliferación de mastocitos e impide la producción de IFN γ por las células matadoras naturales^{3,4}.

Sus efectos de supresión sobre las células Th1 pueden ser clínicamente útiles en la prevención al rechazo de trasplantes y para tratar las enfermedades autoinmunes mediadas por células-T, como la esclerosis múltiple y la *diabetes mellitus* tipo-1. Un efecto benéfico también puede ser observado en la sepsis, artritis reumatoide y soriasis. Por otra parte, el antagonismo de IL-10 puede tener un efecto satisfactorio durante la activación de células-B policlonal e hiperglobulinemia en pacientes con SIDA (síndrome de la inmunodeficiencia adquirida)²⁰⁻²⁴.

INTERLEUCINA-13 (IL-13)

La IL-13 posee unas características estructurales y funcionales similares a la IL-4, de la cual se diferencia por no estimular la proliferación de los blastocitos inducidos por mitógeno o clones de linfocitos -T y no promover la expresión de CD8 α en clones de linfocitos T CD4. Se trata de una citocina antiinflamatoria producida principalmente por células-T-CD4. Actúa en linfocitos -B y monocitos, inhibiendo la producción de óxido nítrico y de varias citocinas, como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, proteína inflamatoria de macrófago -1 α , IFN α y FNT α . Además de eso, aumenta la síntesis de IL-1AR^{1,4}.

INTERLEUCINA-17 (IL-17)

Actualmente llamada IL-17A, es el prototipo de la familia IL-17, siendo una glucoproteína homodimérica de 155 aminoácidos vinculada a un radical disulfido. Es predominantemente producida por linfocitos-T-CD4, actuando como un homodímero de 35 kDa en linfocitos T. La IL-17A es pro-inflamatoria, y conduce a la formación de IL-6 y IL-8 (quimiocina), y de la molécula de adhesión intercelular en fibroblastos humanos^{2,4}.

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (FNT α)

El FNT α , también conocido como caquectina, es una citocina pro-inflamatoria producida principalmente por monocitos, macrófagos y linfocitos -T, que abundan en el peritoneo y en el tejido espláncnico. También está presente en las neuronas y células de la glía, desempeñando funciones importantes tanto en la hiperalgesia inflamatoria como en la neuropática. El FNT se presenta en dos formas: una transmembrana de 26 kDa y otra segregada de 17 kDa, ambas biológicamente activas. Está estructuralmente relacionado con la listerina- α (LT α , también llamada FNT β), y posee los mismos receptores, FNTR1 (55 kDa) y FNTR2 (75 kDa). El FNTR1 se expresa ex-

clusivamente en neuronas y está asociado a la mayoría de los efectos biológicos del FNT α , incluyendo las respuestas inflamatorias y la apoptosis. Ya el FNTR2 aparece principalmente en macrófagos y monocitos en el ganglio de la raíz dorsal, estimulando la proliferación de los linfocitos-T, fibroblastos y células matadoras naturales¹⁻³.

Posteriormente al procedimiento quirúrgico, al trauma o durante las infecciones, el FNT α es uno de los mediadores más precoces y potentes de la respuesta inflamatoria. Aunque su vida media plasmática sea de apenas 20 minutos, es suficiente para provocar cambios metabólicos y hemodinámicos importantes, y activar distalmente otras citocinas. El FNT α es un potente inductor de metabolismo muscular y caquexia, por estimular la lipólisis e inhibir la Lipoproteína lipasa. Otras acciones del FNT α consisten en activar la coagulación, estimular la expresión o la liberación de moléculas de adhesión, PGE₂, factor activador de plaquetas, glucocorticoides y eicosanoides, e influir en la apoptosis celular^{4,5}.

El FNT α presenta una gran afinidad por los receptores solubles de FNT (sFNTRs), que se derivan de los dominios extracelulares de los FNTRs. La activación de sFNTRs produce una respuesta antagonista endógena a la actividad sistémica excesiva del FNT α . Sin embargo, debemos darnos cuenta de que los sFNTRs pueden causar efectos indeseados porque sirven como transportadores o reservas bioactivas de FNT α en la circulación¹.

FACTOR TRANSFORMADOR DE CRECIMIENTO β (FTC β)

El FTC β es una citocina antiinflamatoria, con cerca de 13 kDa y 112 aminoácidos en su composición. Comprende cinco isoformas diferentes: FTC β 1 a β 5. Al FTC β 1 se le encuentra en las meninges, plexo coroides, ganglios y nervios periféricos. El FTC β inhibe la producción de IL-1, IL-2, IL-6 y FNT, e induce el IL-1AR. Su RNA mensajero será inducido después de la axotomía y puede estar involucrado en un mecanismo de retroalimentación negativa para limitar la activación glial. El FTC β 1 también impide que los macrófagos sinteticen el óxido nítrico, estando ese último fuertemente implicado en el desarrollo del dolor neuropático^{3,4}.

CITOCINAS Y NOCICEPCIÓN

El dolor y el sistema inmunológico se influyen mutuamente, lo que hace difícil determinar si el bloqueo de la nocicepción contribuye para la reducción de la producción de citocinas proinflamatorias, o viceversa, con la reducción de la formación de citocinas proinflamatorias resultando en un dolor menos intenso²⁵.

La idea tradicional del micro-ambiente post-trauma revela que la migración de leucocitos asociados a la inflamación es la responsable de la segregación de los mediadores químicos que generan el dolor. Sin embargo, las evidencias actuales nos sugieren que la función de la respuesta inflamatoria en la generación de dolor no está limitada apenas por efectos

producidos por la migración de los leucocitos. De esa forma se cree, que las citocinas proinflamatorias que participan en el proceso nóxico pueden originarse en las células inmunológicas, neuronales y gliales (microglía y astrocitos), tanto en el sistema nervioso periférico como en el central, y que esas moléculas pueden desencadenar efectos a corto y largo plazo, con una eventual hiperexcitabilidad crónica y alteraciones en la expresión fenotípica de los nociceptores, procesamiento anormal de las señales nóxicas y exacerbación de los procesos de dolor. Esos efectos son causados directamente por las citocinas o por los mediadores formados bajo su control ²⁶⁻²⁸.

Las primeras citocinas formadas posteriormente a la lesión tisular o infección son IL-1 β y FNT α , que actúan directamente sobre los receptores específicos de las neuronas sensitivas y que conllevan a la síntesis "en cascada" de otros efectores, como otras citocinas, quimiocinas, prostanoïdes, neurotrofinas, óxido nítrico, cininas, lípidos, trifosfato de adenosina (ATP) y miembros de la vía del complemento. Esos elementos, a su vez, causan una proliferación e hipertrofia de las células gliales en el sistema nervioso central, liberando citocinas proinflamatorias relevantes, como FNT α , IL-1 β y IL-6, y formando una compleja red de activación interdependiente ^{3,25,27,28}.

El FNT α reduce la intensidad mínima de respuesta para la activación de las fibras nerviosas periféricas del tipo C relativas a los estímulos mecánicos, a través del desbordamiento de plasma, generando alodinia mecánica. Él aumenta las corrientes iónicas en los canales de sodio resistentes a la tetrodotoxina en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (GRD), a través de la activación de receptores FNTR1 y de la proteinocinasa activada por mitógeno p38 (p38 MAPK). A ese, en general, se le puede encontrar junto con los canales de sodio Na_v1.8 en el GRD, y su fosforilación directa provoca un aumento en la densidad de la corriente, lo que contribuye para el dolor inflamatorio y neuropático. El FNT también actúa en la conductancia de los canales de potasio por medio de la activación de la PKC, lo que afecta la capacidad de que las células gliales permitan la salida de glutamato intracelular y remuevan el glutamato liberado después de un estímulo, resultando en una mayor vulnerabilidad neuronal ^{2,29}.

La SP actúa como un neurotransmisor, neuromodulador o como un factor trófico por medio de la vinculación a los receptores neurocinina-1. El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), es un potente vasodilatador y también está involucrado en la inducción del dolor. La IL-1 β estimula la liberación de SP y CGRP, mientras que la IL-6 favorece la síntesis de SP en las neuronas sensitivas. El FNT induce a la producción de SP en los ganglios simpáticos. La IL-1 β también activa los receptores B1 de bradicinina, generando la hiperalgesia térmica. El FNT y la IL-1 β activan los receptores B2, causando la hiperalgesia inflamatoria. La propia bradicinina puede inducir a la secreción de FNT y IL-1 β a partir de macrófagos, formando un ciclo vicioso de nocicepción. Es importante destacar que la IL-1 β aislada es incapaz de estimular las neuronas del GRD, pero con IL-6 y FNT α , produce un aumento rápido de la sensibilidad de TRPV1 y de la liberación de CGRP, lo que conlleva a la sensibilización térmica.

El FNT, la IL-1 β y la IL-6 son potentes inductores de la ciclooxigenasa-2 y, como consecuencia, de la PGE₂, tanto en la región de la lesión como en la médula espinal, aumentando la sensibilidad de las neuronas a los estímulos dolorosos químicos, térmicos y mecánicos. Además, muchas acciones de FNT α y IL-1 β se llevan a cabo por el NGF, a través del vínculo con los receptores de tirosinocinasa -A (trkA). En los tejidos inflamados, el NGF genera la proliferación, degranulación y liberación de los mediadores inflamatorios de los macrófagos, inclusive el propio NGF, produciendo un ciclo de auto activación. En el sistema nervioso, el NGF actúa tanto periférica como centralmente por medio de la alteración genética y de la regulación post-translacional de los receptores y de los canales iónicos (como TRPV1, PKA, PKC, MAPK y los canales de sodio resistentes a la tetrodotoxina), induciendo la hiperalgesia térmica y mecánica. El NGF también puede provocar la sensibilización periférica por la activación de la 5-lipoxigenasa, la cual convierte el ácido araquidónico en leucotrienos, y esos hacen con que los aferentes sean nociceptivos excitables a los estímulos térmicos y mecánicos ^{2,25,28,30-32}.

Las quimiocinas son pequeñas proteínas, segregadas por las células sanguíneas periféricas, neuronas o células gliales, que ejercen la mayor parte de las funciones a través de la activación de receptores acoplados a la proteína-G (CCR1, CCR2, CCR5, CXCR3, CXCR4 y CX3CR1). Son los responsables primarios de la migración de leucocitos hacia la región de la lesión tisular o infección, y también participan en la transmisión sináptica y en la formación de los sistemas de segundo mensajero en las neuronas y células de la glía, favoreciendo el proceso nóxico. Con base en la presencia y en la posición de los primeros residuos de cisteína, se hace una clasificación en cuatro grupos: quimiocinas CC (RANTES, MCP-1/CCL2, MIP-1 α y MIP-1 β), que poseen dos cisteínas adyacentes; quimiocinas CXC (IL-8, SDF1), con un aminoácido entre los dos residuos de cisteína; quimiocinas C (linfotactina); y quimiocinas CX3C (fractalquina), con tres aminoácidos entre dos cisteínas ^{3,4,33}.

Las quimiocinas CXC, tales como SDF-1, actúan por medio de receptores CXCR4 en neuronas y/o astrocitos, influyendo en la liberación del glutamato, y afectando la excitabilidad y la apoptosis neuronal. La IL-8 provoca la expresión de GABA en las sinapsis centrales. La MCP-1/CCL2 modifica negativamente las corrientes inducidas por GABA y/o facilita los eventos de excitación tóxicos en el sistema nervioso central de ratones ^{2,34}.

La MCP-1/CCL2 está distribuida principalmente en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal y del cuerno dorsal de la médula espinal. Posee una alta afinidad por los receptores CCR2 y es un potente quimiotáctico y activador de monocitos, células-T, células matadoras naturales y eosinófilos. En el ganglio de la raíz dorsal, puede estimular las neuronas nociceptivas primarias por un proceso autocrino y/o paracrino, tal vez debido a un fenómeno de excitación cruzada intragangliónica. Además, la MCP-1/CCL2 sintetizada en el ganglio de la raíz dorsal, se desplaza hacia el cuerno dorsal de la médula, donde altera la actividad de neuronas post-sinápticas y células gliales, facilitando la transmisión nóxica ^{2,3}.

El efecto quimiotáctico de RANTES alcanza una variedad de leucocitos, incluyendo monocitos, macrófagos, microglía, células-T, eosinófilos, basófilos y neuronas del ganglio de la raíz dorsal, a través de los receptores CCR1, CCR3 y CCR5. La RANTES tiene su importancia en las neuropatías periféricas dolorosas asociadas al HIV-1, aumentando la entrada de calcio en las neuronas sensitivas a través de CCR5³⁵.

La MIP-1 α posee una mayor afinidad por los receptores CCR1, CCR3 y CCR5, y produce una movilización de calcio en los astrocitos, neuronas y en los leucocitos, aumentando la excitabilidad. Particularmente, la activación de los receptores CCR1 provoca una desensibilización de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal a los agonistas de receptores opioides μ , probablemente por reducir la cantidad de esos receptores en la membrana. También actúa sobre los receptores TRPV1 de las neuronas nociceptivas, exacerbando la sensibilidad térmica^{2,28}.

La fractalquina es el único miembro de la familia CX3C, compuesta por 373 aminoácidos. Aparece en la membrana plasmática de las células endoteliales, macrófagos, células dendríticas y de casi todas las neuronas sensitivas, como también en el cuerno dorsal de la médula espinal. Después de sufrir una acción de la encima catepsina -S, su forma soluble es liberada y funciona como un agente quimiotáctico para células -T, monocitos, células matadoras naturales y microglía. Se supone que la fractalquina soluble active los receptores CX3CR1, presentes exclusivamente en la microglía del sistema nervioso central, conllevando a la fosforilación de la enzima p38 MAPK, con la consecuente liberación de los mediadores inflamatorios, y estableciendo así un sistema de retroalimentación positiva que puede contribuir para un estado de dolor crónico^{2,33}.

En la médula espinal, el FNT y la IL-1 β provocan el aumento de la actividad de los receptores AMPA o NMDA, mientras la IL-1 β y la IL-6 inhiben las corrientes iónicas inducidas por GABA y glicina en los nociceptores de la lámina-II de Rexed, lo que demuestra claramente, que esas citocinas proinflamatorias favorecen el aumento de la excitabilidad de las neuronas³⁶. El FNT también reduce la expresión del gen transportador de glutamato y la recaptación de glutamato por otros transportadores gliales, lo que estimula el procesamiento nócico espinal³⁷. En las neuronas del hipocampo, el FNT genera una mayor expresión de la subunidad GluR1 de receptores AMPA en la superficie celular. Ese hecho viene acompañado de una reducción de la subunidad GluR2 que supuestamente, es el resultado del apareamiento rápido de canales AMPA/KA permeables al calcio y de la menor concentración de receptores AMPA impermeables al calcio en la membrana neuronal. El aumento en la expresión de receptores AMPA está mediado por FNTR1 y demanda la acción de la inositol trifosfato kinasa. Esos cambios provocados en la densidad de los receptores AMPA inducidos por el FNT glial, pueden ser los responsables de la reordenación de las sinapsis neuronales².

Al contrario de los efectos nociceptivos descritos sobre las citocinas proinflamatorias, el FNT α , la IL-1 β y la IL-6, también estimulan la síntesis de los receptores y los péptidos opioides

en el ganglio de la raíz dorsal, que son axonalmente transportados a los tejidos periféricos inflamados, contribuyendo así para la analgesia. Con la misma intención, las quimiocinas aumentan el número de leucocitos portadores de péptidos opioides en la región lesionada^{38,39}.

CONCLUSIÓN

Muchos trabajos clínicos han venido utilizando los anticuerpos para neutralizar citocinas específicas en el tratamiento del accidente vascular encefálico, enfermedad de Alzheimer, enfermedades autoinmunes, cicatrización de heridas y esclerosis lateral amiotrófica, como también el uso local o sistémico de citocinas antiinflamatorias o de antagonistas de citocinas proinflamatorias (como glucocorticoides, talidomida y pentoxifilina) en el dolor crónico. Esos antagonistas o citocinas antiinflamatorias podrían romper el ciclo de hiperexcitabilidad de las neuronas sensitivas, generando un nuevo abordaje terapéutico no opioide para el dolor patológico causado por la inflamación o por la lesión nerviosa periférica^{2, 3, 5, 28}.

REFERENCIAS

- Lin E, Calvano SE, Lowry SF – Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000;127:117-126.
- Sommer C, White F - Cytokines, Chemokines, and Pain, em: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F et al. – *Pharmacology of Pain*. 1st Ed, Seattle, IASP Press, 2010;279-302.
- Zhang JM, An J – Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin* 2007;45:27-37.
- Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA – A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*, 1997;10:742-780.
- Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA et al. – Cytokines for surgeons. *Am J Surg*, 2002;183:268-273.
- Wolf G, Livshits D, Beilin B et al. – Interleukin-1 signaling is required for induction and maintenance of postoperative incisional pain: genetic and pharmacological studies in mice. *Brain Behav Immun*, 2008;22:1072-1077.
- Song P, Zhao ZQ, Liu XY – Expression of IL-2 receptor in dorsal root ganglion neurons and peripheral antinociception. *Neuroreport*, 2000;11:1433-1436.
- Guo H, Zhao ZQ – Inhibition of nociceptive withdrawal reflex by microinjection of interleukin 2 into rat locus coeruleus. *Neuropeptides*, 2000;34:216-220.
- Ali G, Boldrini L, Lucchi M et al. – Treatment with interleukin-2 in malignant pleural mesothelioma: immunological and angiogenetic assessment and prognostic impact. *Br J Cancer*, 2009;101:1869-1875.
- Chavez AR, Buchser W, Basse PH et al. – Pharmacologic administration of interleukin-2. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1182:14-27.
- Ohira M, Ishiyama K, Tanaka Y et al. – Adoptive immunotherapy with liver allograft-derived lymphocytes induces anti-HCV activity after liver transplantation in humans and humanized mice. *J Clin Invest*, 2009;119:3226-3235.
- Sellier P, Lafuente-Lafuente C, Bergmann JF – Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*, 362:270-271.
- Kurtz DM, Tschetter LK, Allred JB et al. – Subcutaneous interleukin-4 (IL-4) for relapsed and resistant non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group, NCCTG 91-78-51. *Leuk Lymphoma*, 2007;48:1290-1298.
- O'Byrne PM – Cytokines or their antagonists for the treatment of asthma. *Chest*, 2006;130:244-250.

15. Ren X, Li J, Zhou X et al. – Recombinant murine interleukin 4 protein therapy for psoriasis in a transgenic VEGF mouse model. *Dermatology*, 2009;219:232-238.
16. Yorimitsu M, Nishida K, Shimizu A et al. – Intra-articular injection of interleukin-4 decreases nitric oxide production by chondrocytes and ameliorates subsequent destruction of cartilage in instability-induced osteoarthritis in rat knee joints. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008;16:764-771.
17. Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G et al. – Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? *Arch Surg*, 2000;135:291-295.
18. Hong JY, Lim KT – Effect of preemptive epidural analgesia on cytokine response and postoperative pain in laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Reg Anesth Pain Med*, 2008;33:44-51.
19. Kato M, Suzuki H, Murakami M et al. – Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997;9:293-298.
20. Asadullah K, Sabat R, Friedrich M et al. – Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2004;3:185-192.
21. Docke WD, Asadullah K, Belbe G, et al. – Comprehensive biomarker monitoring in cytokine therapy: heterogeneous, time-dependent, and persisting immune effects of interleukin-10 application in psoriasis. *J Leukoc Biol* 2009;85:582-593.
22. Lee M, Park H, Youn J et al. – Interleukin-10 plasmid construction and delivery for the prevention of type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079:313-319.
23. Min CK, Kim BG, Park G et al. – IL-10-transduced bone marrow mesenchymal stem cells can attenuate the severity of acute graft-versus-host disease after experimental allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 2007;39:637-645.
24. Pott GB, Sailer CA, Porat R et al. – Effect of a four-week course of interleukin-10 on cytokine production in a placebo-controlled study of HIV-1-infected subjects. *Eur Cytokine Netw* 2007;18:49-58.
25. Shavit Y, Fridel K, Beilin B – Postoperative pain management and proinflammatory cytokines: animal and human studies. *J Neuroimmunol Pharmacol* 2006;1:443-451.
26. Watkins LR, Maier SF – Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev*, 2002;82:981-1011.
27. Obata H, Eisenach JC, Hussain H et al. – Spinal glial activation contributes to postoperative mechanical hypersensitivity in the rat. *J Pain*, 2006;7:816-822.
28. Miller RJ, Jung H, Bhangoo SK et al. – Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol*, 2009;(194):417-449.
29. Hudmon A, Choi JS, Tyrrell L et al. – Phosphorylation of sodium channel Na(v)1.8 by p38 mitogen-activated protein kinase increases current density in dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci* 2008;28:3190-3201.
30. McMahon S, Bennett D, Bevan S – Inflammatory Mediators and Modulators of Pain, em: McMahon S, Koltzenburg M - Wall and Melzacks Textbook of Pain. 5th Ed, Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2006;49-72.
31. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA et al. – Upregulation of prostaglandin E2 and interleukins in the central nervous system and peripheral tissue during and after surgery in humans. *Anesthesiology*, 2006;104:403-410.
32. Cunha TM, Verri WA Jr, Fukada SY et al. – TNF-alpha and IL-1beta mediate inflammatory hypernociception in mice triggered by B1 but not B2 kinin receptor. *Eur J Pharmacol*, 2007;573:221-229.
33. Abbadie C, Bhangoo S, De Koninck Y et al. – Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res Rev*, 2009;60:125-134.
34. Miller RJ, Banisadr G, Bhattacharyya BJ – CXCR4 signaling in the regulation of stem cell migration and development. *J Neuroimmunol* 2008;198:31-38.
35. Bhangoo S, Ren D, Miller RJ et al. – Delayed functional expression of neuronal chemokine receptors following focal nerve demyelination in the rat: a mechanism for the development of chronic sensitization of peripheral nociceptors. *Mol Pain*, 2007;3:38.
36. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK et al. – Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci* 2008;28:5189-5194.
37. Niederberger E, Schmidtke A, Coste O et al. – The glutamate transporter GLAST is involved in spinal nociceptive processing. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006;346:393-399.
38. Puehler W, Zollner C, Brack A et al. – Rapid upregulation of mu opioid receptor mRNA in dorsal root ganglia in response to peripheral inflammation depends on neuronal conduction. *Neuroscience*, 2004;129:473-479.
39. Rittner HL, Brack A, Stein C – The other side of the medal: how chemokines promote analgesia. *Neurosci Lett*, 2008;437:203-208.