

# Citoquinas hematopoyéticas en trombocitemia esencial

Rosana F. Marta, Nora P. Goette,  
Paola R. Lev, Felisa C. Molinas

*Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari,  
Facultad de Medicina, UBA.*



CONFERENCIA

HEMATOLOGIA, Vol. 5 N° 2: 34-35  
Octubre-Noviembre, 2001

La producción de plaquetas es el evento final que tiene lugar en el desarrollo megacariocítico. Los factores humorales que intervienen en la regulación de la megacariocitopoyesis son varios: la interleuquina 3 (IL-3) y el factor estimulante de colonias granulocito-macrocítico (GM-CSF) inducen la formación de colonias megacariocíticas. Ambos actúan sobre las CFU-Mk y BFU-Mk. La interleuquina 6 (IL-6) también tiene efecto, en especial aumentando el tamaño y la ploidía, la maduración citoplasmática y el número de plaquetas. Los efectos de la interleuquina 11 (IL-11), *leukemia inhibitory factor* (LIF) y oncostatina M (OSM) son semejantes a los de la IL-6 lo que se explica porque los receptores específicos para todas ellas comparten una misma subunidad glicoproteica que se encarga de la traducción intracelular de la señal. El stem cell factor (SCF) actúa sinérgicamente con otras citoquinas hematopoyéticas como la IL-3 y el GM-CSF en el crecimiento de los progenitores megacariocíticos. También actúa sobre etapas de la megacariocitopoyesis más avanzadas, favoreciendo la formación de la membrana de demarcación. La eritropoyetina parece tener acción sobre la etapa de maduración y la trombopoyetina, principal citoquina relacionada con la producción de plaquetas, tiene un efecto amplio actuando tanto en la proliferación como en la endomitosis y la maduración de los megacariocitos.

La trombocitemia esencial es un desorden mieloproliferativo caracterizado por aumento del número de megacariocitos en médula ósea y de plaquetas en sangre periférica. En nuestro laboratorio realizamos la medición de estas citoquinas en el plasma de

pacientes con trombocitemia esencial sin tratamiento y encontramos niveles normales o ligeramente aumentados (16% de los casos) de trombo-poyetina en concordancia con lo descrito por otros autores. Los niveles de GM-CSF, SCF, IL-11, IL-6 y Epo fueron semejantes a los del grupo control y la IL-3 se encontró sobre el límite superior normal en el 20% de los casos.

Cuando el receptor soluble de IL-6 (IL-6sR) se une a su ligando, la IL-6, el complejo tiene la particularidad de producir activación de la glicoproteína transductora de señal (gp130). Este mecanismo potencia la acción de esta citoquina. Por ello estudiamos los niveles de IL-6sR plasmático en los pacientes con TE y encontramos un aumento estadísticamente significativo en la población de pacientes con respecto al grupo control. El IL-6sR puede generarse por splicing alternativo del RNA mensajero para el receptor anclado o por clivaje proteolítico de la proteína unida a la membrana.

Para investigar la procedencia del aumento de IL-6sR en estos pacientes medimos los niveles intra-plaquetarios del receptor soluble y no encontramos diferencias con los valores normales. Para evaluar si el aumento periférico provenía de la fracción de células mononucleares se realizaron cultivos celulares de sangre periférica y se encontró un aumento significativo del IL-6sR liberado al medio de cultivo a las 48 horas. El análisis de la expresión del RNA mensajero en células mononucleares no mostró alteración de la expresión del fragmento correspondiente al receptor anclado con respecto a un gen constitutivo ni de la relación entre el fragmento correspon-

diente al receptor soluble/receptor anclado. Estos estudios sugieren que la fuente de aumento de IL-6sR se encuentra en las células mononucleares y que el mecanismo de generación podría ser por clivaje

proteolítico del receptor de membrana por una metaloproteasa. El estudio de las citoquinas y sus receptores puede contribuir a la comprensión de la fisiopatología de este desorden mieloproliferativo.