

## Modulación genética de la respuesta inflamatoria sistémica en sepsis

Dr. Raúl Carrillo Esper\*

### RESUMEN

A pesar de los avances terapéuticos la mortalidad ocasionada por la sepsis continúa siendo elevada. La respuesta inflamatoria sistémica (RIS) acompaña frecuentemente a la misma y es un problema común en las unidades de cuidados intensivos. La falla de los mecanismos involucrados en la autorregulación de RIS llevan a la disfunción orgánica múltiple. El FN- $\kappa$ B, un factor de transcripción, juega un papel importante en las características de RIS y su activación está relacionada con el desarrollo, severidad y pronóstico del SIRPA. Los factores de transcripción, incluido el FN- $\kappa$ B, amplifican la respuesta inflamatoria en la sepsis, RIS y choque séptico, pero la regulación de éstos puede contribuir al bloqueo de la respuesta inflamatoria utilizando esteroides. Se ha descrito que los esteroides son útiles en el SIRPA tardío y la sepsis temprana de los pacientes con insuficiencia adrenal oculta. En este número se revisan los mecanismos relacionados con el desarrollo y modulación de la sepsis y las perspectivas para su tratamiento futuro.

Palabras clave: Sepsis, RIS, SIRPA, factores de transcripción, esteroides, unidades de cuidados intensivos.

La respuesta inflamatoria sistémica (RIS) secundaria a sepsis se caracteriza por la activación del sistema inmunológico y la síntesis de citocinas proinflamatorias y quimiotácticas, factor tisular, factores de crecimiento, moléculas de adhesión, enzimas inflamatorias y receptores celulares, que tiene como finalidad el control del proceso infeccioso y la reparación tisular. De no autorregularse causa un desequilibrio entre los factores proinflamatorios y antiinflamatorios y la muerte del enfermo por dis-

### SUMMARY

Spite of therapeutic advances mortality associated to sepsis remain high. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) accompany frequently sepsis and is a common problem in the intensive care units. The failure of mechanisms involved in the autoregulation of SIRS lead to multiple organ dysfunction. NF- $\kappa$ B, a transcription factor, play an important role in the features of SIRS and its activation is related with the developing, severity and outcome of ARDS. Transcription factors, included NF- $\kappa$ B, amplify the inflammatory response in sepsis, SIRS and septic shock, but the regulation of these can contribute to block the inflammatory response using steroids. A salutary effect of steroids has been described in late ARDS and early sepsis in patients with occult adrenal insufficiency. In this issue is reviewed the mechanisms related with the developing and modulation of sepsis and the perspective for its future treatment.

Key words: Sepsis, SIRS, ARDS, transcription factors, steroids, intensive care units.

función orgánica múltiple.<sup>1,2</sup> La inducción de genes por diferentes factores de transcripción juega un papel fundamental en la expresión, intensidad y amplificación de la RIS, debido a que estos factores incrementan la síntesis y expresión del RNA mensajero de los diferentes mediadores.<sup>3,4</sup>

De los factores de transcripción, el factor nuclear kappa B (FN- $\kappa$ B) es el que más se ha estudiado como mediador de respuesta inmune e inflamación en la sepsis, RIS y choque. Éste se identificó por primera vez como regulador del gen de la cadena kappa ligera en linfocitos B y posteriormente en células endoteliales, macrófagos, hepatocitos, leucocitos y células epiteliales, que son fundamentales como activadoras de RIS ante el estímulo infeccioso.<sup>5-7</sup>

\* Jefe de La Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad. PEMEX Profesor de Postgrado del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

El FN- $\kappa$ B es un heterodímero citosólico que está constituido básicamente de dos subunidades proteicas denominadas p65 y p50, aunque también se han descrito otras como son Rel, Rel B,  $\nu$  Rel y p52. Habitualmente se encuentra inactivado por su inhibidor específico que incluye al complejo proteico I $\kappa$ B que está constituido por las proteínas I $\kappa$ B alfa, I $\kappa$ B beta, I $\kappa$ B gamma, p105 y bcl 3.<sup>8,9</sup>

La activación del FN- $\kappa$ B en la sepsis es mediado por la acción sobre receptores de membrana de citocinas proinflamatorias sintetizadas por macrófagos activados, radicales libres (isquemia-reperusión), virus, proteínas bacterianas, lipopolisacárido y linfocitos T, evento que a su vez conduce a la activación de diferentes proteincinasas que fosforilan y degradan al inhibidor. Una vez libre, el heterodímero se trasloca al núcleo en donde se une a la re-

gión promotora de los genes que median la síntesis de las diferentes citocinas y moléculas involucradas en la RIS. En esta fase la síntesis de novo de citocinas proinflamatorias condiciona una asa reguladora positiva que perpetúa la activación de proteincinasas y de esta manera la actividad del FN- $\kappa$ B. Otros factores transcripcionales como son la proteína activadora 1, la proteína sérica 1 y el factor nuclear IL-6 potencian la acción del FN- $\kappa$ B y amplifican la síntesis de las interleucinas 1, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral (FNT) y la sintetasa de óxido nítrico. El FN- $\kappa$ B activado, es a su vez factor de transcripción para la síntesis de su inhibidor, el I $\kappa$ B alfa, evento sumamente importante dado que ésta es el asa de autorregulación negativa para bloquear la cascada molecular que perpetúa la síntesis de mediadores en la RIS (figura 1).

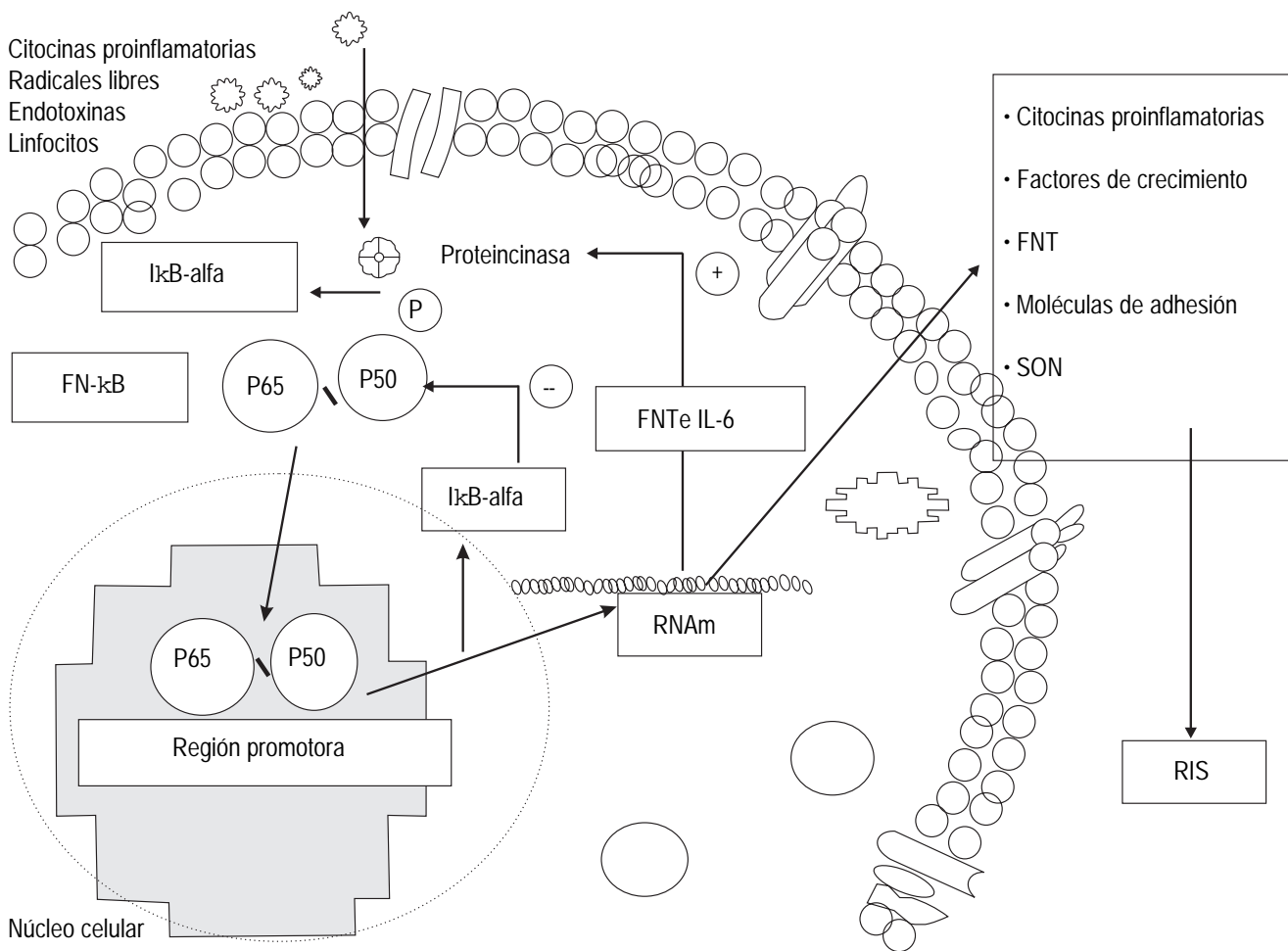


Figura 1. Esquema que muestra el mecanismo de acción del FN- $\kappa$ B como modulador de la respuesta inflamatoria sistémica en la sepsis. (-) = asa reguladora negativa, (+) = asa reguladora positiva, (P) = fosforilasa, FN- $\kappa$ B = factor nuclear  $\kappa$ -B, I $\kappa$ B alfa = factor inhibidor, FNT = factor de necrosis tumoral, IL-6 = Interleucina 6, (RNAm): RNA mensajero. (RIS): Respuesta inflamatoria sistémica. (SON): Sintetasa de óxido nítrico.

Diferentes estudios indican que la activación del FN- $\kappa$ B en los macrófagos alveolares es un paso fundamental en el desarrollo y gravedad del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIR-PA). En el estado séptico la actividad del FN- $\kappa$ B sobre leucocitos periféricos correlaciona directamente con la gravedad y la sobrevida del enfermo. En modelos experimentales de sepsis se ha demostrado una cinética peculiar de los factores de transcripción. El estado séptico que sigue a la inyección de bacterias o lipopolisacárido se acompaña de una activación rápida del FN- $\kappa$ B que alcanza su pico a las 4 horas, para declinar en las siguientes 24 horas y el FN-IL6 muestra dos picos de actividad, uno a las 3 y otro a las 6 horas. Estos eventos están asociados a un incremento de citocinas inflamatorias de la circulación, que a su vez contribuyen a la activación de una manera autócrina, paracrina y endócrina de los diferentes factores de transcripción, que amplifica la respuesta inflamatoria.<sup>10-12</sup>

La apoptosis tiene una función dual en la fisiopatología de la sepsis, de la RIS y del estado de choque. Por un lado es un mecanismo de inmunosupresión que incrementa la susceptibilidad a infecciones oportunistas y alternativamente es un mecanismo antiinflamatorio que regula a la respuesta proinflamatoria. Se ha demostrado que el FN- $\kappa$ B activado tiene acción pro y antiapoptótica que lo convierte en un regulador importante de la RIS.<sup>13-16</sup>

A pesar de los avances terapéuticos, la mortalidad de la sepsis sigue siendo elevada. Tomando en cuenta que los factores de transcripción son fundamentales para perpetuar la RIS, las estrategias encaminadas a modular su activación y/o acción nuclear pueden ser útiles. El objetivo es mantener su efecto protector, pero bloqueando su efecto amplificador que lleva a RIS no controlada y disfunción orgánica múltiple.

Los esteroides son potentes inhibidores de los factores de transcripción actuando tanto a nivel citosólico como nuclear. El complejo glucocorticoide-receptor se une a la región promotora, impidiendo la unión del factor de transcripción activado a ésta. Por otro lado este complejo actúa como factor de transcripción para el gen del I $\kappa$ B-alfa, que incrementa la síntesis del inhibidor del FN- $\kappa$ B favoreciendo la inhibición citosólica. Estos eventos explican la utilidad de los esteroides en el SIRPA tardío en el que existe una activación no controlada del FN- $\kappa$ B y en la sepsis temprana en enfermos con insuficiencia suprarrenal oculta en los que se incrementa de manera significativa la mortalidad cuando no

se administran esteroides. Antioxidantes como las vitaminas C y E y la acetilcisteína, bloquean la activación de las proteincinasas y de esta manera la activación del FN- $\kappa$ B. El efecto antiinflamatorio de la aspirina, salicilato de sodio, sales de oro e IL-10 está relacionado con la inhibición de éste.<sup>17-19</sup>

En modelos experimentales se ha demostrado que la transferencia genética somática intravenosa con plásmidos que codifican I $\kappa$ B-alfa previo al desarrollo de infección, disminuye la expresión de FN- $\kappa$ B activado, incrementando la sobrevida. Esto no se presenta cuando la transferencia genética se realiza después de la aplicación del lipopolisacárido o bacterias. Una vez activados los factores de transcripción actúan como su propia asa reguladora positiva, además que el I $\kappa$ B-alfa no es el único factor inhibitorio, lo que amplifica la RIS y la evolución de ésta a disfunción orgánica múltiple. Lo mismo sucede con la falta de respuesta a los esteroides en procesos inflamatorios agudos y graves, ya que éstos únicamente estimulan la síntesis de I $\kappa$ B-alfa y no de los otros factores inhibitorios, además de que no bloquean a todos los factores de transcripción. Esto se asocia a la persistencia y amplificación de la RIS.<sup>11,20</sup>

Los avances en el conocimiento de la biología molecular de la sepsis y la RIS son el preámbulo para el manejo genético de estas entidades en un futuro próximo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997; 112: 235-243.
2. Marshall J. Both the disposition and means of cure: "Severe SIRS, sterile shock", and the ongoing challenge of description. *Crit Care Med* 1997; 25: 1765-1766.
3. Papavassiliou AG. Transcription factors. *N Engl J Med* 1995; 332: 45-7.
4. Wedel A, Ziegler-Heitbrock HW. The C/EBP family of transcription factors. *Immunobiology* 1995; 193: 171-185.
5. Siebenlist U, Franzoso G, Brown K. Structure regulation and function of NF- $\kappa$ B. *Annu Rev Cell Biol* 1994; 10: 405-55.
6. Baeuerle PA, Baltimore D. NF- $\kappa$ B: ten years after. *Cell* 1996; 87: 13-20.
7. Balwin AS Jr. The NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996; 14: 649-83.
8. Baeuerle Patrick and Baltimore David: I $\kappa$ B: A specific inhibitor of the NF- $\kappa$ B transcriptor factor. *Science* 1998: 540-545.
9. Kopp EB, Ghosh S. NF- $\kappa$ B and Rel proteins in innate immunity. *Adv Immunol* 1995; 58: 1-27.
10. Schwartz MD, Moore EE, Moore FA. Nuclear factor  $\kappa$ B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 1996; 24: 1285-1291.
11. Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T. Role of NF- $\kappa$ B in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997; 100: 972-985.

12. Williams DL, Tuanzhu Ha, Chuanfu L. Early activation of hepatic NF- $\kappa$ B and IL-6 in polymicrobial sepsis correlates with bacteremia, cytokine expression, and mortality. *Ann Surg* 1999; 230: 95-104.
13. Stefanec T. Endothelial apoptosis: Could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? *Chest* 2000; 117: 1-27.
14. Read MA, Whitley MZ, Williams. NF- $\kappa$ B and I $\kappa$ B- $\alpha$ : An inducible regulatory system in endothelial activation. *J Exp Med* 1994; 179: 503-512.
15. Ayala A. Lymphoid apoptosis during sepsis: Now that we've found it, what do we do with it? *Crit Care Med* 1997; 25: 1261-1262.
16. Imuro Y, Hellerbrand C. NF kappa B prevents apoptosis and liver dysfunction during liver regeneration. *J Clin Invest* 1998; 101: 802-811.
17. Adcock IM, Gelder CM, Shirasaky. Effects of steroids on transcription factor activation in human lung (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1992; 143: A834.
18. Barnes PJ, Adcock IM. Antiinflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 9179-9189.
19. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989; 56: 335-44.
20. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C. Immunossuppression by glucocorticoids: Inhibition of NF- $\kappa$ B activity through induction of I $\kappa$ B synthesis. *Science* 1995; 270: 286-290.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper  
Periférico Sur 4091, Tlalpan,  
Distrito Federal, C.P. 40140