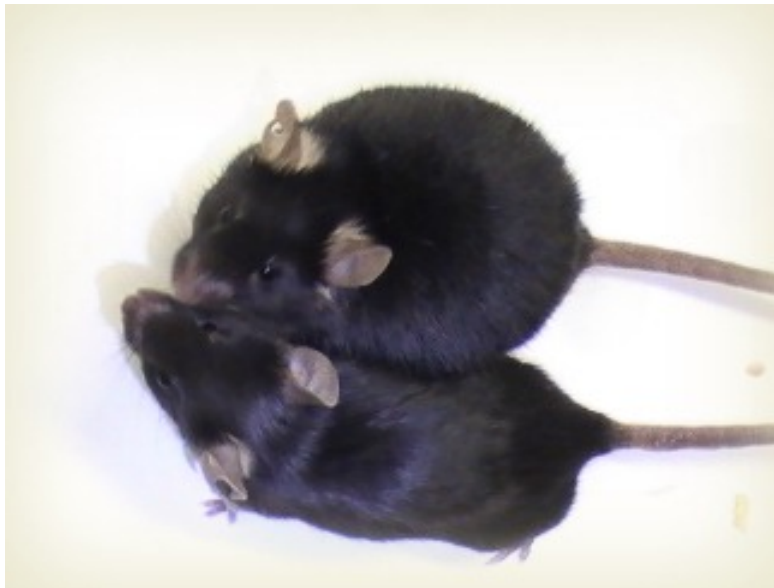


10/2010

Ratones obesos y enfermedades autoinmunes: el papel de la citoquina IL-6



La implicación de la citoquina IL-6 en el control del sistema inmunitario y su influencia en los sistemas nervioso y endocrino ha sido demostrada en un trabajo de la Universidad de Copenhague y la UAB, que ha relacionado la expresión de IL-6 en el cerebro con el control del peso corporal. Ratones transgénicos, en los que se expresaba dicha citoquina en células cerebrales llamadas astrocitos, mostraron resistencia a la obesidad inducida por una dieta rica en grasas. Asimismo, también se ha observado en colaboración con la Universidad de Sidney que estos ratones mostraban una ausencia casi total de sintomatología típica para la encefalitis autoinmune experimental.

La IL-6 originariamente se identificó como B-cell differentiation factor (BSF-2) en 1985 (1), como un factor que inducía la maduración final de células B en células productoras de anticuerpos. La IL-6 es el miembro fundador de familia de las neuropoyetinas, que también incluye la IL-11, el factor inhibidor de la leucemia, el factor neurotrófico ciliar, la oncoestatina M y la cardiotrofina-1,

entre otros. A principios de los 90 ya estaba claro que la IL-6 no solo controlaba las células B y los hepatocitos, sino que también tenía efectos sobre la hematopoyesis, células T, el esqueleto, el sistema cardiovascular e incluso neuronas (2). La IL-6 es, sin ninguna duda, una de las principales citoquinas controlando el sistema inmunitario y su coordinación con los otros sistemas fisiológicos de regulación homeostática, el nervioso y el endocrino. En estudios realizados en colaboración con las universidades de Copenhague y de Sídney, el grupo de investigación dirigido por el Dr. Juan Hidalgo, del Instituto de Neurociencias de la UAB y del departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, ha podido demostrar que la IL-6 está involucrada en el control del peso corporal y en un modelo animal de esclerosis múltiple, la encefalitis autoinmune experimental (EAE). Para ello se han usado ratones transgénicos, denominados GFAP-IL6, que expresan la IL-6 transgénica en astrocitos (una población celular específica del sistema nervioso).

La obesidad causada por dietas ricas en grasa y las patologías asociadas, como la diabetes, es un problema de una enorme magnitud en el mundo occidental. Entender los mecanismos que nos permiten controlar el peso y la acumulación de grasa es fundamental para poder diseñar estrategias que puedan atajar lo que ya puede considerarse la epidemia de la obesidad. Estudios anteriores en modelos animales como ratones en los que se ha anulado la expresión en todo el organismo de la IL-6 sugirieron que esta citoquina inhibía la ganancia de peso. Los investigadores de la UAB han podido demostrar que los ratones GFAP-IL6 muestran una gran resistencia a la obesidad inducida por una dieta rica en grasa, lo que indica que la IL-6, actuando directamente a nivel del sistema nervioso, puede limitar la ganancia de peso (3). Además, el control de la glucemia también se ve alterado en estos ratones, pero no la respuesta a la insulina. Resultados preliminares en colaboración con la Universidad de Santiago de Compostela sugieren que la IL-6 está regulando algunos de los factores hipotalámicos clave en el control del peso corporal.

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune neurodegenerativa de consecuencias devastadoras para la que no hay cura. De nuevo, esclarecer los mecanismos involucrados en esta enfermedad es fundamental para poder diseñar estrategias terapéuticas. Era conocido que la IL-6 es esencial en el modelo de EAE, ya que los ratones deficientes en esta citoquina son resistentes a esta enfermedad, lo que ha sido confirmado por el equipo de la UAB, pero existen discrepancias sobre en qué lugar o lugares estaría actuando la IL-6. En un segundo estudio (4), el equipo de la UAB ha analizado la respuesta de los ratones GFAP-IL6 en el modelo de EAE, y ha podido observar que tienen una ausencia prácticamente total de sintomatología clínica normal (resultante de afectación de la médula espinal), mientras que muestran problemas claros de ataxia, presumiblemente por afectación cerebelar. En otras palabras, por el mero hecho de que exista una mayor expresión de IL-6 en el sistema nervioso, se redirige la respuesta inflamatoria desde la médula espinal hacia el cerebro.

En definitiva, estas investigaciones confirman la naturaleza plurifuncional de la IL-6, y su relevancia en dos grandes problemas de salud y sociales como son la obesidad y las enfermedades autoinmunes. En un futuro muy cercano, el grupo de la UAB analizará la deficiencia de IL-6 específicamente en células cerebrales gracias a la generación de los llamados ratones floxados, que permiten eliminar la síntesis de la IL-6 de una forma célula-específica.

1. Hirano T, Taga T, Nakano N, *et al.*: Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1985;82:5490-94.
2. Kishimoto T, Akira S, Narazaki M, Taga T: Interleukin-6 family of cytokines and gp130. *Blood* 1995;86:1243-54.
3. Hidalgo J, Florit S, Giralt M, *et al.*: Transgenic mice with astrocyte-targeted production of interleukin-6 are resistant to high-fat diet-induced increases in body weight and body fat. *Brain Behav. Immun.* 2010;24:119-261.
4. Quintana A, Müller M, Frausto RF, *et al.*: Site-specific production of IL-6 in the central nervous system retargets and enhances the inflammatory response in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Immunol.* 2009;183 2079-88.

Juan Hidalgo

juan.hidalgo@uab.cat

Referencias

"Transgenic mice with astrocyte-targeted production of interleukin-6 are resistant to high-fat diet-induced increases in body weight and body fat". Hidalgo J, Florit S, Giralt M, *et al.* *Brain Behav. Immun.* 2010; 24:119-261.

[View low-bandwidth version](#)