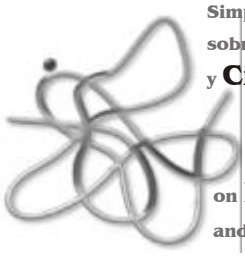

Simposio Internacional sobre **Interferón** y **Citoquinas**

International Symposium on **Interferon** and **Cytokines**

La Habana, Cuba.
Diciembre 2-5, 2001

Havana, Cuba.
December 2-5, 2001

En el presente simposio pretendemos discutir algunos de los temas relacionados con el fascinante mundo de las citoquinas y el Sistema Nervioso , presentar los resultados de investigadores que con su desvelo hacen posible desentrañar estos fenómenos y llevarlos a la luz del conocimiento.

This symposium is devoted to discuss exciting topics of the intriguing and fascinating world of cytokines within the central nervous system. Indeed, it is also intended to present recent findings of deeply committed investigators that with their unspared endeavors have turn into knowledge the language of cytokines and neurons.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Interferon Alpha 2b in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Preliminary Report 61

Tiempo de liberación de citocinas proinflamatorias en los sistemas nervioso central e inmune de ratas sometidas a shock endotóxico inducido por LPS 61

Clinical Impact of Cytokine Regulation in Multiple Sclerosis 62

Efecto protector de la Melatonina sobre los cambios en la permeabilidad de la barrera hemato encefálica y su relación con la presencia de TNF-α durante la isquemia-reperfusión en Gerbos de Mongolia *(Meriones Unguiculatus)* 62

Evaluation of the Cognitive Sphere by Means of the Wave P-300 in the Multiple Sclerosis 63

Farmacovigilancia intensiva del interferón α 2b recombinante en el tratamiento de la Eclerosis Múltiple 63

Progama de rehabiliatción psicologíca y cognitiva para pacientes con Esclerosis Múltiple clínica definida en Cuba 64

Interferon Alpha 2b in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. Preliminary Report

Cabrera-Gómez JA, Porrero P, Aguilera O, Barrios M, Valenzuela C, López Saura P,
for the Cuban Multicenter Group for the Study of Interferon Alpha in Multiple Sclerosis

"Gustavo Aldereguía" Provincial Hospital, Cienfuegos; National Center for the Coordination of Clinical Trials, La Habana;
Center for Biological Research, PO Box 6996, La Habana, Cuba. Fax: (53-7) 21 0553;
E mail: pedro.porrero@ cigb.edu.cu

Interferon (IFN) beta is approved in several countries for the treatment of relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS). IFN's alpha and beta have structural homology, bind to the same receptor, share many mechanistic features and behave similarly in MS animal models. Recent clinical trials with IFN alpha in MS have yielded encouraging results. This trial evaluates, in a randomized, double-blind, placebo/controlled fashion, the effect of IFN alpha-2b in RR-MS. Patients with clinically definite RR-MS (Poser criteria), aged 18 – 50, ³ 2 relapses in the previous 2 years, disability score (EDSS) £ 6.5, and who give their written informed consent are included if they are relapse – free for at least 30 days and had not received immunosuppressor treatment within 6 months. They are randomized to receive twice per week, intramuscular placebo, or IFN alpha-2b (HEBERON Alfa R) 3 or 10 x 10^6 IU. Evaluation is done after 2 years. Main variables are relapse rate, proportion of relapse – free patients and changes in EDSS. An interim analysis was done without breaking the code; 62 patients have finished the 2-year treatment period. The 3 groups were equivalent in terms of demographic and baseline characteristics.

The preliminary results are as follows:

	Placebo	IFN 3 MU	IFN 10 MU
N	19	25	18
Relapses in the previous 2 years	3.4 ± 3.01	3.8 ± 2.4	3.1 ± 1.4
Relapse during the 2-years treatment period	0.68 ± 1.2	0.65 ± 1.2	0.29 ± 0.6
Relapse rate intragroup paired analysis	p = 0.17	p = 0.003	p = 0.009
Relapse – free patients	11(57.9%)	16 (69.6%)	13 (82.4%)

There seems to be a dose-dependent effect. The trial continues blindly. IFN alpha could represent an alternative, less costly, for RR-MS patients.

Tiempo de liberación de citocinas proinflamatorias en los sistemas nervioso central e inmune de ratas sometidas a shock endotóxico inducido por LPS

López-Robles EE,[1 2 3] Bitzer- Quintero O,[1] Ortiz GG[1]

[1]Lab. Neuroendocrinología División de Neurociencias, Centro de Investigación Biomédica de Occidente IMSS, Guadalajara, Jal., [2]Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., [3]Unidad de Biología Experimental, Universidad Autónoma de Zacatecas, Guadalupe, Zac. México.

Existen vías de comunicación entre el sistema inmune y el cerebro, lo cual permite una regulación bidireccional en respuesta a las infecciones. La endotoxina lipopolisacarido (LPS) de bacterias Gram negativas, aplicado en forma experimental, produce cambios en la función neuro-endocrina e inmune.

Muchos de estos cambios son secundarios a la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-1 e IL-6.

El incremento exagerado en la liberación de estas citocinas en órganos periféricos, es uno de los factores principales en la generación del shock endotóxico, sin embargo poco se conoce acerca de la síntesis y liberación de estas citocinas en el sistema nervioso central ante un estímulo por LPS.

Determinar el tiempo en que se libera cada una de las diferentes citocinas proinflamatorias en el sistema nervioso central y en el sistema inmune, medir las concentraciones de cada una en ambos sistemas después de inducir shock endotóxico y correlacionar los resultados obtenidos.

Ratas macho adultas Sprague/Dawley de 200-250g, a las cuales se les administró vía intraperitoneal 12 mg/Kg (DL_{100}) de LPS (endotoxina de *E. Coli* 0111:B4), se obtuvo sangre, hipocampo, corteza y tallo cerebral a los 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 y 270 minutos después de la inoculación con LPS. En homogenado de tejido cerebral y en suero se determinan las citocinas proinflamatorias TNF-α, IL-1 e IL-6 (ELISA).

Los resultados son expresados en M.A. ± D.E. y se analizarán con el método de ANOVA.

Clinical Impact of Cytokine Regulation in Multiple Sclerosis

Rivera VM, Zhang J
Professor of Neurology, Baylor College of Medicine,Medical Director,
Baylor/Methodist International MS Center, Houston, Texas, USA

Some effects of immunomodulation in Multiple Sclerosis (MS) produced by Interferon Beta (IFN-B) Class I have been recognized over the last few years, since the availability of IFN-B 1b ("Betaseron;Betaferon") in 1993 in the USA and native ("Frone") elsewhere in the world. Two years later the recombinant forms IFN-B 1a ("Avonex") and later high dose "Rebif" thru pivotal phase III trials showed in primary and secondary end-points, significant effects in the reduction of number of MS attacks, of hospitalizations, time to first exacerbation, use of steroids, cognitive dysfunction, brain MRI activity and cerebral atrophy.

The intimate mechanisms of these positive clinical effects from IFN-B's are not totally elucidated. They apparently inhibite production of Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF-a) and IFN-gamma, decrease proliferation of myelin-sensitive T-cell proliferation and trafficking along with Matrix Metalloproteinase -9(MMP-9) inhibition but induce IL-10 production, in other words, reduction of myelin-damaging factors and pro-infammatory cytokines while promoting the anti-inflammatory ones. In our center we have found as well that immunoregulation by IFN-B 1a not only increases IL-10 and decreases Th-1 cytokines but induces blocking antibodies in 6.25% of patients after 8 – 10 months of therapy. This potentially might reflect in eventual decrease in therapeutic effectiveness.

Observations in our center indicate as well that Chemokine-induced T-cell trafficking is interfered by IFN-B 1a treatment by reducing the production of "regulated-on activation normal T-cell expressed and secreted receptors" (RANTES) and macrophage inflammatory proteins-1 alpha (MIP-1a) and the expression of their receptors CCR5, these latter considered to be over-expressed among-lesion derived and peripheral T-cells in patients with MS. The therapeutic implications of these induced phenomena would be the reduction in the tendency to acute attacks and exacerbations in the Relapsing/Remitting and Relpsing/Progressive forms of the disease.

Viral infections are potentially associated with the pathogenesis and clinical course of MS. Our studies support the antiviral effect of IFN-B 1a *in-vivo*. When a recombinant Human Herpes Virus-6 (HHV-6) virion protein was presented to sera of patients treated with IFN-B 1a, the IgM reactivity to the HHV-6 antigen was reduced significantly comparison to controls, suggesting decrease viral replication/load.

The Baylor/Methodist International MS Center in Houston, Texas, advocates the comprehension of the intimate molecular mechanisms that are the infrastructure of therapeutic immunomodulation in MS encouraging in this way the principle of modern medical science: "*from the laboratory to the clinic*".

Efecto protector de la Melatonina sobre los cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y su relación con la presencia de TNF-α durante la isquemia-reperfusión en Gerbos de Mongolia (Meriones Unguiculatus)

González Torres LC, Ortiz GG

Lab. de Neuroendocrinología. Div. de Neurociencias. Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO) IMSS. Guadalajara, Jalisco. México.

Observar el fenómeno de permeabilidad selectiva y realizar la cuantificación de TNF-a en áreas con barrera hematoencefálica y sin ella, durante un proceso de isquemia-reperfusión en gerbos, además demostrar el efecto protector de la melatonina.

Se utilizaron gerbos, hembras, peso 50-60g. La isquemia se induce con la oclusión bilateral de las arterias carótidas por 5 min seguidos de reperfusión. Evaluación histológica: se tomaron corteza (CC), vermis (V), hipocampo (H) y eminencia media (EM), para cinco grupos: grupo 0 (testigo intacto), grupo 1 (testigo manipulado), grupo 2 (testigo con melatonina), grupo 3 (isquemia-reperfusión) y, grupo 4 (isquemia-melatonina-reperfusión); dividido cada grupo en dos subgrupos con reperfusiones de cero y 20 minutos. La melatonina fue administrada intraperitoneal a dosis de 10 mg/kg; al grupo 2, 15 minutos antes y al grupo 4 terminada la isquemia. Se realizaron homogenados de tejido para cuantificación de óxido nítrico (técnica de Griess), lipoperoxidación y TNF- α (ELISA).

En el grupo 3 existe un 100% de degeneración e hipercromasia en H, EM y CC. En el grupo 4 se observa un 50% en H y CC. La permeabilidad mejoró en el grupo 4 en H y V. En nitritos hubo mejoría significativa (ANOVA, *p<0.01) en CC y V a los 20 min, EM e H al tiempo cero. TNF-α (U-Mann-Whitney, *p<0.05) muestra cambios en CC, V y EM; H a los 20 min. El grupo 4 disminuyó significativamente sus niveles de lipoperoxidación.

La melatonina tiene un papel protector en la isquemia-reperfusión cerebral, al modular la producción de óxido nítrico y lipoperoxidación. Además restaura la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al disminuir los niveles de TNF-α.

Evaluation of the Cognitive Sphere by Means of the Wave P-300 in the Multiple Sclerosis

Casanova González MF, Cabrera Gómez JA, Fernández Bermúdez RA, Aquino Co J, Aneiros Rivas R

Departamento de Neurofisiología Clínica, Hospital Paquito González. Cienfuegos, 55100. Cuba. Fax: (53-4) 32 7921 E mail: neuro@hosped.cfg.sld.cu

Alterations in the cognitive sphere have been until in 65% of the patients with Multiple Sclerosis (MS). The wave P-300 is a positive component of long latency that is related with the cognitive functions.

To evaluate the study of the wave P-300 in a group of patient with MS. We study the wave P300 in 90 patients with EM defined clinic (approaches of Poser et to the), and with studies of speed of conduction motor and sensitive normal. To all they were carried out battery of multimodal potentials evoked (PEM), images of RM, immunologic study of LCR.

The altered PEM was the visual evoked potentials in 60,6% and the somatosensorial potentials evoked (PESS) in 66,7% of the patients with EM.The PESS was significant 78,6% statistically ($p = 0.03$) in the clinical form PP, what could be explained by the biggest commitment in the spinal marrow of these sick persons. We carry out comparative analysis as for the wave P300 with 90 healthy fellows with ages and similar sexes to the sick persons. We find significant differences for the latency and the width of P300 among sick and controls.

The alterations of the P-300 were in 58,4% of the patients with MS and they were not significant differences when comparing them with the evolutionary clinical forms, the lesions in cerebral white substance in the RM, neither with the alterations of the LCR. The patients with bigger time of evolution of the illness had abnormalities in the significantly superior P-300.

The increase of the latency and the decrease of the width of the wave P300 characterized the patients with EM. The evolutionary study of the P-300, of easy execution and low cost, it could have value for the evolutionary evaluation of the cognitive alterations in the patients with MS.

Farmacovigilancia intensiva del interferón α 2b recombinante en el tratamiento de la Eclerosis Múltiple

Ramos Cedeño AM, Pérez Ruiz L, Hernández Granados D

Hospital Provincial "Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, 55100. Cuba. Fax: (53-4)32 7921.

Para evaluar las reacciones adversas del interferón ∝2b recombinante en el tratamiento de la Esclerosis Múltiple en la forma brote remisión, se realizó el trabajo de farmacovigilancia revisándose 54 historias clínicas de pacientes incluidos en el ensayo clínico correspondiente recogiéndose las reacciones adversas manifestadas, número total de estas y tipo de reacción presentada.

Además se analizó el tiempo de duración de las mismas, si hubo o no tratamiento para contrarrestar estas y se clasificaron en: leves, moderadas, graves o mortales. A los datos obtenidos se le aplicó el algoritmo de Karch y Lasagna para evaluar la fuerza de causalidad entre la reacción adversa producida y el medicamento administrado clasificándolas en: definitivas, probables, posibles, condicionales y no relacionadas.

Del total de pacientes evaluados, 37 presentaron 113 reacciones adversas al interferón. Las más recuentes fueron: fiebre 16.81%, cefalea 14.15%, escalofríos 10.61%, artralgia 10.61%, astenia 9.73% y mialgia 7.96%, siendo la mayoría efectos colaterales moderados y se clasificaron como definitivas.

El desenlace de las mismas fue favorable. No se encontró paciente que reportara anticuerpos anti-interferón.

Progama de rehabiliatción psicologíca y cognitiva para pacientes con esclerosis múltiple clínica definida en Cuba

Rodríguez González CA, Cruz Pérez NR, Cabrera Gómez JA

Hospital Universitario ¨Gustavo Aldereguia Lima¨, Cienfuegos, 55100. Cuba. Fax: (53-4) 32 7921.

El término rehabilitación implica el restablecimiento de los pacientes a nivel del funcionamiento mas alto posible en el ámbito físico, psicológico y de adaptación social.

No se conoce sobre la existencia de un programa para la rehabilitación psicológica y cognitiva para este tipo de paciente. El mismo abarca cuatro aspectos fundamentales: Impartir temas relacionados con aspectos teóricos de la enfermedad, manejo psicoterapeuticos, tareas de rehabilitación cognitivas y estrategias compensatorias para el hogar.

Está concebido para aplicarse por un periodo de seis meses, donde cada paciente permanece una semana de cada mes recibiendo gradualmente los tres aspectos antes mencionados. Cada semana se atienden cuatro pacientes con el propósito de individualizar las actividades rehabilitatorias. El paciente es incluido en el programa previa evaluación psicológica y neuropsicológica. La efectividad del mismo se mide aplicando la evaluación psicológica y cognitiva al final del programa, así como una encuesta de satisfacción que se le aplica al paciente.