

Factor inhibidor de la leucemia y su papel en procesos fisiológicos y patológicos

Grégory Alfonso García, MD*¶§

Ómar Mejía, MD** §

Ananías García Cardona, MD**

Dianney Clavijo Grimaldi, MD**¶¶

Jimmy Muñoz, MD §§

Sergio Hernández, MD § □

Resumen

El Factor Inhibidor de la Leucemia (LIF), es un mediador de comunicación celular con un amplio rango de actividades biológicas que incluyen diferenciación celular, crecimiento y proliferación celular, trofismo celular y efecto anti-apoptótico protección celular de diferentes tipos de células y tejidos, regulación del metabolismo energético y óseo, desarrollo neural, embriogénesis, reparación y remodelación tisular, modulación de la inflamación. Debido a sus actividades pleiotrópicas, es central en los eventos patológicos, relacionados a muchos desórdenes. En esta revisión se comentaran los diversos tópicos relacionados con esta citoquina. [García GA, Mejía O, García A, Clavijo D, Muñoz J, Hernández S. *Factor Inhibidor de la Leucemia y su papel en procesos fisiológicos y patológicos. MedUNAB 2006; 9:236-245*]

Palabras claves: Cáncer, Citoquina, Embriología, Factor de Crecimiento, Infertilidad, Interleukina 6, Neurogenesis

Summary

Leukemia inhibitory factor (LIF) is cellular communication mediator that shows a very wide range of biologic activities that include the cell differentiation, cell growth and proliferation, cell trophic and anti-apoptotic effect, cell protection of different cells and tissue types, regulating energetic and bone metabolism, neural development, embryogenesis, reparation and remodeling tissue, and modulation of inflammation. Due to its pleiotrophic activities, LIF is central in the pathologic events related to many disorders. In this review, the diverse topics are alluded to. [García GA, Mejía O, García A, Clavijo D, Muñoz J, Hernández S. *Leukemia inhibitory factor and its role in physiologic and pathological processes. MedUNAB 2006; 9:236-245*]

Key words: Cancer, Cytokine, Embryology, Growth Factor, Interleukin 6, Infertility, Neurogenesis.

* Profesor, Facultad de Medicina Unisánitas, Bogotá, Colombia.

¶ Profesor, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

§ Profesor, Unidad de Bioclinicas, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

** Profesor, Facultad de Medicina, Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá, Colombia.

¶¶ Profesor, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

§§ Estudiante, Postgrado de Cirugía, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

□ Profesor, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr Omar Mejia (mejiaomar@unbosque.edu.co o omejia@urosario.edu.co)

Artículo recibido el 31 de julio de 2006; aceptado, Octubre 3 de 2006.

Introducción

La proteína denominada como el Factor Inhibidor de la Leucemia (LIF-Leukemia Inhibitory Factor), es un mediador de comunicación celular con actividad de citoquina y hematopoyetina, caracterizado e identificado en murinos en 1986 por Metcalf y cols. en el Instituto Walter y Eliza Hall para Investigación Médica en Melbourne (Australia), con propiedad de factor diferenciador para la línea celular leucémica M1 que posterior a tratamiento con él, dichas células se diferencian a macrófagos.

Ha sido objeto de estudio por múltiples grupos de investigación y dada la actividad biológica amplia sobre varias líneas celulares ha recibido múltiples nombres tales como HILDA (Interleukina humana de la línea celular DA), Factor D, CDF (Factor de diferenciación colinérgica), Factor Estimulante de la diferenciación, Factor Inductor de la diferenciación, Inhibidor de la lipoproteinlipasa derivada de melanoma, Factor Activador Osteoclástico y Factor Estimulante Hepatocitario III.¹⁻³

Esta citoquina junto con la IL6 (Interleukina-6), vIL6 (Interleukina-6 viral a partir del virus herpes tipo 8) o también denominado virus del sarcoma de Kaposi, IL11 (Interleukina-1), OSM (Oncostatina M), CT1 (Cardiotrofina-1), CLC/BSF3 (Citoquina similar a la Cardiotrofina-1/Factor estimulante de la Linfopoyesis B tipo 3), NP (Neuropoyetina), IL27 (Interleukina-27), pertenecen a la familia de la IL6.⁴

Biosíntesis

En 1988 Gough y cols. aislaron el gen humano, y en 1989 Sutherland y cols., lo localizaron genómicamente en el cromosoma 22, en la región 22q11-12.2, y su tamaño es de 6.3kb, con 3 exones y 2 intrones. En el Banco de Genes (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/disgenbank>), el gen encargado de su codificación está registrado con los códigos de acceso M63420 J05436 y X13967. Es decodificado hacia un RNA mensajero (mRNA) de 4.2 kilobases que sufre corte y empalme alternativo hacia 2 tipos principales de RNA mensajeros secundarios los cuales son traducidos génicamente a LIF-M y LIF-T, siendo estos una isoforma de unión a la matriz extracelular y una isoforma truncada, con una función intracelular de tipo intracrina funcionando como un factor de transcripción del tipo bragueta leucínica. Existe adicionalmente la isoforma LIF-D, la cual ha sido la más investigada porque fue la primera descrita y al parecer se produce por clivaje proteolítico de LIF-M probablemente por MMPs (Metallo-proteinasas), ADAMs (Disintegrina con dominio metalo-proteinasas) y ADAMTSs (Disintegrina con dominio metaloproteinasas y dominios similares a las Trombospondinas). LIF-D posee 180 aminoácidos, 3 puentes disulfuro y 7 sitios de glicosilación del tipo N-ligada. Aclaramos que en adelante la mayor cantidad de información descrita en este texto, proviene de la experimentación con LIF-D.

Su gen pertenece a la familia OSM teniendo localización en la misma región cromosómica, lo cual sugiere mecanismos de evolución por duplicación génica. Se biosintetiza como una glicoproteína secretada con un rango de peso molecular entre 38-

67kd, lo cual se explica por diversas isoformas producidas por glicosilación preferencial de un núcleo proteico de 20kd. Dada la estructura del gen, se deduce su expresión preponderantemente constitutiva caracterizada por bajos niveles de producción en ciertos tejidos y su expresión de tipo inductiva preferencialmente en fibroblastos pulmonares, diversos tipos de células epiteliales, células musculares, células mesangiales y células del sistema hematoinmune. Tal inducción es disparada por citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento y mitógenos, es inhibida por múltiples agentes anti-inflamatorios y/o inmuno-supresores.

Su estructura tridimensional ha sido estudiada por la técnica de Cristalografía Roengenográfica, evidenciando 4 alfas hélices que dan su estructura proteica secundaria donde cada una de estas posee 6 residuos de cisteína, lo cual es una característica común a muchas citoquinas y factores de crecimiento.¹⁻³

Mecanismo de acción: receptores y transducción de señales (cascada de segundos mensajeros)

LIF actúa al igual que sus familiares, por medio de receptores de membrana, funcionan por una vía de acción común a todos los miembros de la familia de la IL6, mecanismo que en el argot de tecnicismos de la Inmunología Celular y Molecular corresponde a un mecanismo tirosina-kinasa indirecto o también denominado como tirosina-kinasa heterocatalítico. Todos los miembros de la familia poseen una cadena proteica transmembranal llamada gp130 que se encuentra formando parte del receptor y es la encargada de iniciar el mecanismo de acción.

El hecho de que los receptores para los diversos miembros de la IL6 utilicen un mecanismo en común, explica las actividades biológicas que se superponen por parte de los miembros de la familia. Las actividades específicas de cada uno de los miembros de la familia están dadas por las cadenas accesorias.⁴

El mecanismo tirosina-kinasa heterocatalítico, se caracteriza por la presencia de receptores membranales, luego de la unión de la citoquina al ligando a nivel intracelular se reclutan enzimas citosólicas con actividad tirosina-kinasa pertenecientes a la familia JAK/TYK, quienes posteriormente fosforilan en residuos tirosina a proteínas miembro de la familia STAT, las cuales tras ser fosforiladas entran al núcleo y funcionan como factores de transcripción regulando así la expresión génica.⁵

El receptor para LIF está constituido por 3 cadenas proteicas, que corresponden a LIFRA (cadena alfa del receptor), una cadena LIFRB (cadena beta del receptor) también denominada gp190 y la cadena gp130. Se detectan receptores solubles en plasma sanguíneo y orina tanto de LIFRA como de gp130, quienes se producen por corte y empalme alternativo del mRNA o por clivaje proteico a partir de la membrana celular. Este último, se produce sólo cuando LIF ha actuado en el receptor membranal y por ende el receptor liberado es un marcador de acción de la citoquina sobre un tejido. Estos receptores solubles poseen actividad señuelo que impide la acción sobre los receptores membranales y en razón a ello inhiben indirectamente la actividad de LIF.⁶

Adicionalmente, se ha descubierto una gran cantidad de vías intracelulares de señalización activadas por LIF, tales como la cascada Ras, las proteínas adaptadoras IRS-1 y -2 (sustratos intracelulares regulados por la Insulina tipo 1 y 2) encargadas de reclutar a las PI3K (Fosfatidil-inositol-3'-kinasa) y las tirosina-kinasa citosólicas como Hck.^{7,-10}

La regulación negativa de esta señalización se hace de varias formas, una de ellas depende de la fosforilación por parte de las JAK a la tirosina-fosfatasa citosólica SHP2 (Tirosina-Fosfatasa con dominio SH2) encargada de ejercer un control negativo. Otra forma de inhibición se realiza por un grupo de proteínas llamadas SOCS (también denominadas como SSI, CIS o JAB) y otras denominadas PIAS, las cuales respectivamente en forma directa bloquean la actividad de JAKs y STATs.

En la especie humana se conocen 7 miembros diferentes de la familia SOCS y 4 miembros de la familia PIAS de los cuales con el sistema LIF se han ligado claramente, sólo SOCS1, SOCS2 y SOCS3. Finalmente, como parte de la señalización intracelular se activa la CaMKII (Kinasa dependiente de Calmodulina tipo II) la cual fosforila un residuo de serina en el tallo citosólico de gp130, residuo cercano a un motivo de internalización dileucínico lo cual favorece su degradación lisosomal.¹¹⁻¹³

Tanto la cascada de segundos mensajeros clásica, es decir JAK/TYK-STAT como aquellas de las que no profundizaremos en su

actividad dependen del estadio de diferenciación celular, del tejido y el micro-ambiente generado por las citoquinas, lo cual genera la amplia confusión de datos controversiales en los estudios al respecto de su actividad.

En la tabla 1, se indica la localización cromosómica de los componentes mencionados así como el código asignado por el banco de información sobre genética humana MIM (Mendelian Inheritance McKusick- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/OMIM>), y en algunos casos se nombran entidades patológicas monogénicas relacionadas a mutaciones en estos genes.

Aspectos biológicos y patobiológicos

Se ha determinado la presencia de LIF en todas las especies de mamíferos estudiados y posee actividades difusas sobre diversos linajes celulares tales como megacariocitos, macrófagos, adipocitos, hepatocitos, osteoblastos, mioblastos, células epiteliales renales y de mama, sobre diversos tejidos del tracto reproductivo femenino, así mismo, en tejidos neoplásicos.¹⁴

Muchos de sus efectos son debidos a la inducción génica al igual que su co-acción con del HGS/SF (Factor de Crecimiento Hepático/Factor de Diseminación) y una proteína de función no totalmente esclarecida denominada como Axotrofina, también denominada como MARCH-VII o RNF177. La Axotrofina es

Tabla 1. Principales componentes del sistema LIF y sus características

Gen	MIM	Localización cromosómica	Enfermedad
LIF	159540	22q12.1-12.2	Infertilidad Femenina
LIFRalfa	151443	5p13.1	Enfermedad de Stuve-Wiedemann*- Enfermedad de Schwartz-Jampel tipo 2*
LIFRbeta/gp190	No definido aún	No definido aún	No definido aún
gp130	600694	5q11	No definido aún
JAK1	147795	1p31.3	No definido aún
JAK2	147796	9p24	Leucemias Mieloides Crónicas tipos Mielofibrosis Agnogénica, Policitemia Rubra Vera y Trombocitemia Esencial
TYK2	176941	19p13.2	No definido aún
STAT1	600555	2q32.2-32.3	Inmunodeficiencia por deficiencia esporádica completa-Infeción micobacteriana atípica diseminada familiar
STAT3	102582	17q21	No definido aún
STAT5A	601511	No definido aún	No definido aún
SOCS1	603597	16p13.2	No definido aún
SOCS2	605117	No definido aún	No definido aún
SOCS3	604176	No definido aún	No definido aún

*Tipos especiales de Síndrome Dismorfogénico con importantes rasgos de polidistrofia ósea, los cuales son homoalélicos al mismo gen afectado, pero con varianza fenotípica.

una proteína que muestra actividades bioquímicas como unión de zinc y acción ubiquitina-ligasa.^{15,16}

Clásicamente se han descrito sus funciones neurobiológicas y hemato-inmuno-biológicas, pero su papel es bastante amplio, y a continuación se enumeran algunos de los aspectos más trascendentes fisiológicamente.

Placentación y tracto genital femenino. Nuestra especie se reproduce por medio de un tipo placentación hemocorial (animales eutéricos) con implantación Intersticial e Intrusita. LIF es clave para la placentación y posee acciones tanto en el embrión pre-implantación como en el útero, enfocándose su actividad en particular tanto en la preparación uterina para la receptividad como en el anclaje del blastocisto. La expresión de LIF, se ha detectado en el endometrio glandular y de superficie, fluido folicular y células ováricas, e incluso su expresión constitutiva en la región ampular de las trompas de Falopio. Su producción en el endometrio es regulada por la actividad de la IL1Beta (Interleukina-1-Beta), quien a su vez está bajo el influjo de la hormona denominada como Leptina, cuyo mayor sitio de producción a nivel sistémico, es el tejido adiposo unilocular o también denominada grasa blanca, y tal producción se da en relación directa con la cantidad de triglicéridos almacenados en este tejido. Pero sin duda, el mayor estímulo para la producción de LIF es el HBEGF (Factor de Crecimiento Epitelial unido de Heparina) y a su vez el principal sistema inducido por LIF es el de la COX2 (Ciclo-oxigenasa 2). También se ha encontrado un eje de retrocontrol positivo donde LIF induce mayor producción de HBEGF.¹⁷ En el ovario, las células de la granulosa son las principales productoras, detectándose en el fluido folicular y encontrándose las más altas concentraciones en los folículos pre-ovulatorios. De tal forma que LIF junto con otros factores autocrinos y paracrinos como KitL/SCF (Ligando Kit/Factor de la Células Madre), BMPs (Proteínas Morfogénicas Óseas), FGF2 (Factor de Crecimiento Fibroblástico tipo 2) y KGF/FGF7 (Factor de Crecimiento Fibroblástico 7/Factor de Crecimiento de los Queratinocitos), son vitales para el ensamblaje de los folículos primarios a partir de los folículos primordiales. El proceso anterior es regulado negativamente por el factor denominado MIF (Factor Inhibidor Mülleriano) producido en los folículos en estadio preantral y astral.¹⁸ La producción de LIF es regulada positivamente por los factores de crecimiento TGFBs (Factores Transformantes de Crecimiento tipos Beta: TGFB1, TGFB2 y TGFB3) en las células endometriales, los cuales estimulan su producción e inhiben la producción del mediador proinflamatorio IL6.¹⁹ LIF, es producido en el trofoblasto y el endometrio con un rol fundamental en los fenómenos de decidualización endometrial, de implantación del blastocisto, así mismo como en los estadios tempranos embrionarios en animales placentados incluyendo obviamente la especie humana. Gracias a LIF se genera la invasión del blastocisto, la cual es dependiente de la expresión de proteasas pertenecientes al sistema Urokinasa-Plasmina y las MMPs.²⁰ La receptividad uterina dependiente de LIF, se debe a la expresión de una proteína al parecer exclusiva de la lámina propia endometrial y del oído interno coclear denominada Cochlina.²¹ Una producción pronunciada de LIF sucede durante el primer trimestre de la gestación en la decidua y el endometrio en general; siendo la placentación un proceso de carácter inmunológico inflamatorio, se ha localizado la regulación génica positiva

de la molécula de presentación de histocompatibilidad HLA-G por parte de células del citotrofoblasto invasivo, proceso esencial para la inmunotolerancia. La expresión de HLA-E también es detectada en la decidua y su patrón de expresión y presentación antigénica, es específica para linfocitos con TCR1 (receptor de la célula T con cadenas gamma y delta) con rearrreglo tipo Vdelta1 a diferencia de los linfocitos sistémicos Vgamma9/delta2. Los linfocitos TCR1 Vdelta1 desencadenan una polarización linfocitaria citoquinica Th2 (linfocitos ayudadores del tipo 2) relacionada con inmunotolerancia. Las células T TCR1, expresan la molécula OX2 (CD200), que es una molécula de inmunotolerancia en gestación expresada por el trofoblasto. El ligando de OX2/CD200 es la molécula CD200L/OX2L, la cual es expresada en los macrófagos placentarios (células de Hofbauer), lo cual hace que estos sean energizados (desactivados). Todos los mecanismos tolerantes en placenta durante gestación, llevan a la inducción de la enzima inmunosupresora INDO (2,3-indoalmina-dioxigenasa) expresada por linfocitos T TCR1 y por macrófagos placentarios la cual degrada el triptófano y esto por diversos mecanismos se ha ligado a inmunotolerancia.

LIF es producido por leucocitos endometriales y placentarios de naturaleza linfocitaria tales como aquellos de linaje Th2 y las células NK (células asesinas naturales). Las células NK en general en contexto sistémico se dividen en dos grandes tipos las NK clásicas y las NKT (células mixtas con perfil fenotípico NK y linfocítico T) existiendo una subpoblación específica de la placenta denominadas como uNK (células NK uterinas). Estas células uNK, son entre el 70-80% del total de células de linaje NK de la placenta generando evidencia que permite señalarlas son la principal fuente de LIF, pero además se encargan de producir otras moléculas inmunomodulatorias como la Galectina-1 y la Glycodelina A. El porcentaje restante de células NK son normales y ofrecen normalmente defensa frente a patógenos intracelulares. Durante la gestación, la progesterona promueve que las células NK periféricas sean reclutadas al endometrio por medio del factor de crecimiento VEGFA (Factor de Crecimiento Vascular Endotelial A) y la quimocina MIP1B (Proteína Inflamatoria del Macrófago 1Beta). También, la Progesterona estimula la producción por parte de las células estromales endometriales de la IL15 (Interleukina-15) y Prolactina, encargadas estimular la proliferación y diferenciación de las células NK reclutadas hacia células de linaje uNK. La hCG (hormona Gonadotrofina Coriónica Humana) junto con la citoquina denominada como Interleukina-4 (IL4), estimulan la producción de LIF y su producción es inhibida por IFNG (Interferon Gamma). Igualmente, la hormona conocida como Relaxina la cual es producida significativamente por el cuerpo lúteo, muestra una función polarizadora hacia linajes linfoides Th1 que producen IFNG. El rol de la Progesterona es aún controversial, por cuanto en unos estudios muestra estimular, pero en otros inhibir, siendo hoy día más evidente lo primero. La Progesterona, favorece inmunotolerancia directamente sobre las células inmunes e indirectamente genera la polarización Th2 y promueve la producción del Factor Bloqueante inducido por Progesterona (PIBF) por parte de las células Tgamma/delta. PIBF inhibe la actividad de las células NK del linaje no uNK.²²

El tejido linfoide placentario es bastante especializado, su desarrollo se produce a partir de lo Agregados Linfoides Mesometri-

les de la Gestación (MLAP), los cuales se desarrollan alrededor de la arteria uterina materna, quien al ingresar al útero se ramifica y transita hacia la placenta en desarrollo. Gran parte de este tejido linfoide derivado del MLAP se especializa y desarrolla el Tejido Linfoide asociado a la Decidua (DALT). Es también importante la producción de células T tolerantes tanto CD4 (células TREG) como CD8 (células supresoras) en los ganglios linfáticos para-aórticos inducidas por antígenos del semen. Se ha reportado que la expresión de LIF como de sus receptores incluyendo las versiones solubles, es regulado estrechamente a lo largo del ciclo menstrual. Es así que LIF se ha detectado solamente durante la fase secretoria del ciclo después del día^{20,23}

En casos de Infertilidad y Síndrome de Falla Ovárica Prematura, existe una regulación anómala de la LIF, así mismo como en Gestación Ectópica, Endometriosis y Pre-eclampsia. Para finalizar este aparte, se debe mencionar que se ha encontrado en estrés materno-fetal placentario la expresión del TNFA (factor de Necrosis Tumoral Alfa), lo que parece ser el punto central en la disfunción placentaria; permitiendo sugerir que esta citoquina interfiere con la actividad de LIF. TNFA e IFNG, inducen la protrombinasa fgl2 en trofoblasto fetal y en la decidua materna, tanto en células trofoblásticas como en macrófagos placentarios, lo cual dispara la conversión de protrombina a trombina y seguidamente se genera la quimocina IL8 (Interleukina-8). TNFA, IFNG e IL8, activan los leucitos polimorfonucleares(,) lo cual puede llevar a rechazo y muerte embrionaria.

El uso farmacológico de LIF está en estudio, para infertilidad y Síndrome de Falla Ovárica Prematura y se plantea hipotéticamente su uso en las otras entidades relacionadas.²⁴⁻²⁸

Embriogénesis. Su expresión en estadios tempranos de la embriogénesis, se correlaciona con la inhibición de la proliferación de las células pluripotenciales embrionarias derivadas de la masa interna del blastocisto y con la promoción del crecimiento y proliferación de las células primordiales germinales, como factor autocrino y paracrino tanto para la espermatogénesis, siendo en este último caso las principales fuentes las células mioideas peritubulares y sugiriéndose que LIF posee una actividad descrita en la literatura como PmodS (Sustancias Moduladoras producidas por las células peritubulares). Su producción por las células intersticiales de Leydig es dependiente de la hCG.²⁹⁻³¹

Para mantener la pluripotencialidad de estas células derivadas de la masa interna fuera de LIF es trascendental el papel de la hormona denominada como Activina A y los factores de transcripción génica Oct3/4 (proteínas tipo factores de transcripción que une secuencias octaméricas de nucleótidos en los promotores génicos) y NANOG (nombre dado en honor al personaje mítico celta Tirnanog, el eterno).^{32,33}

Juega un papel definitivo en la embriogénesis de las células adenohipofisarias corticotrofas y es fundamental en el desarrollo in útero del eje neuroendocrino hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal.³⁴

Es vital para la embriogénesis renal debido a su producción ya que es producido por parte de las gemas uretéricas embrionarias,

actuando de forma paracrino sobre la diferenciación del mesénquima renal hacia células epiteliales de la neurona.³⁵

Sistema neuroendocrino. Activa el eje neuroendocrino hipotálamo-adenohipófisis-glándula suprarrenal, LIF regula positivamente la expresión del gen POMC (pro-opio-melanocortina) con la consecuente liberación de ACTH, que actúa endocrinamente en la corteza de la glándula suprarrenal estimulando la biosíntesis y liberación de los glucocorticoides. Durante fases de estrés incluso el inflamatorio, la expresión de LIF puede ser regulada positivamente en una forma autocrina y paracrina permitiendo así estimular la producción de ACTH en la adenohipófisis. Esta regulación, es llevada a cabo por la IL1B liberada durante fases de estrés sistémico, es decir, que actúa en forma endocrina pero también lo puede hacer autocrina o paracrinamente porque tanto la glia con las neuronas como las células foliculo estrelladas pueden producirla.^{34,35}

LIF regula negativamente la expresión del receptor para glucocorticoides en el sistema hipotálamo-hipófisis, lo que sugiere su implicación en la resistencia central a estas hormonas durante inflamación crónica sin poderse hacer el retrocontrol negativo fisiológico.³⁶ LIF regula negativamente la síntesis y secreción de Prolactina.³⁷

LIF junto con IL-1, IL-6 e IL-18/IL1G (Interleukina-18/Interleukina-1Gamma), se producen también directamente en la corteza como en la medula suprarrenal por parte de los macrófagos y linfocitos residentes normales en ellas y pueden aquí estimular de forma directa la biosíntesis y producción de glucocorticoides y de adrenalina.³⁸

Sistema hemato-inmune. Posee una potente actividad proliferativa y trófica sobre las células madre hematoinmunes, siendo su actividad por efecto directo o por su capacidad de estimular a las células de médula ósea para biosintetizar citoquinas.³⁹ Es también un factor proliferativo y trófico para los linajes megacariocítico-plaqueta, linfoide B, eritroide y monolítico.⁴⁰⁻⁴²

LIF, junto con la Interleukina-10 (IL10) son producidos por las células TREG (linfocitos T regulatorio), quienes se encuentran implicadas en tolerancia fisiológica inmunomodulación por inmunosupresión y anti-inflamación. LIF incluso regula a nivel inmunológico la expresión de la IL10 en la patogenia del Síndrome de Inflamación Sistémica como una vía moduladora de retrocontrol negativo en estos cuadros patológicos.⁴³

Es así, que se había sugerido que polimorfismos génicos en el gen codificante de LIF, llevaban a la generación de versiones de LIF con menor actividad inmunoregulatoria podrían estar asociados con la génesis de la enfermedad autoinmune denominada Esclerosis Múltiple, pero a la fecha los reportes descartan esta teoría y se esperan estudios similares en otras entidades inflamatorias autoinmunes.⁴⁴

Todo esto, abre la posibilidad de usar LIF en el tratamiento de entidades inflamatorias y en particular autoinmunes, así como su uso en Medicina del Transplante.⁴⁵

Sistema nervioso. Es un actor clave para la diferenciación y maduración de las neuronas simpáticas colinérgicas, neuronas sensoriales (ejm.: olfatorias) y neuronas motoras, al igual que células gliales. Al respecto de esto, induce sinérgicamente con la Proteína Morfogénica 2 (BMP2) de astrocitos a partir de células madre nerviosas fetales en ciertas áreas del cerebro.^{46,47}

Recientemente se ha establecido la existencia de células madre nerviosas generadas normalmente en la médula ósea pero que son movilizadas al sistema nervioso tras injuria tisular neural. Tal movilización, es dependiente de LIF, de HGF y la quemokina SDF1A (Factor derivado del estroma 1 alfa).⁴⁸ De una forma similar, cuando hay daño axonal o neurítico LIF se expresa y favorece la reparación. LIF desempeña sobre todo un efecto protector y reparador en las partes distales de los axones y las placas neuromusculares. A razón de ello, el uso de la proteína recombinante ha mostrado ser exitosa en el manejo de la neuropatía periférica secundaria a quimioterapia. La actividad neurotrófica y neuroprotectora de LIF en el sistema nervioso periférico depende en particular de la regulación positiva de la expresión de CGRP (Péptido Relacionado al Gen de la Calcitonina).⁴⁹

Por otra parte, LIF juega un rol en la génesis de la astrogliosis en muchos cuadros patológicos degenerativos, lo cual pondría en duda su uso farmacológico en neurodegeneración central en particular en estadios avanzados.^{50,51}

Tejido óseo. LIF en forma autocrina, paracrina o endocrina actúa sobre la célula osteoblástica, tras lo cual ésta libera factores paracrinicos a la célula osteoclástica como IL1s, IL6 e IL11, quienes activan al osteoclasto generando así osteoresorción. LIF al parecer puede actuar directamente sobre el osteoclasto ya que la expresión de los receptores se da en esta línea celular. LIF incluso se expresa en los condrocitos hipertróficos de la placa epifisaria de crecimiento y por ende está implicado en la osificación endocondral.⁵²

Metabolismo energético. LIF induce pérdida de peso y caquexia por medio de dos mecanismos que son el decremento en la actividad de la Lipoproteína Lipasa adipocitaria y el incremento de los niveles de la hormona denominada Leptina.⁵³

LIF fuera de ello por acción neuroendocrina central actúa en el hipotálamo sobre los núcleos de hambre y saciedad logrando así ejercer acciones de inapetencia alimentaria, llevando esta a convertirse en el futuro en terapéutica para el manejo de la obesidad relacionada con la edad adulta, la cual se caracteriza por una resistencia central a la Leptina.⁵⁴

Sistema muscular. Durante el desarrollo in útero, LIF es un inhibidor de la diferenciación para las células madres musculares. Contrariamente, LIF estimula la proliferación de las células madre musculares quiescentes en el tejido muscular estriado esquelético denominadas como células satélites. De tal forma que LIF, es una “mio-poyetina” y podría tener un rol en la hipertrofia normal (ejemplo: por ejercicio) o patológica llevándolo a tener usos hipotéticos en la terapéutica.⁵⁵

LIF junto con su familiar IL6 son cofactores de la génesis de la Hipertrofia Cardíaca dependiente de ANGII (Angiotensina II).

Así mismo, en cultivo cardiomiocitos en forma aislada muestran que LIF produce un desbalance tanto en su dinámica contráctil como en su metabolismo. La elevación de LIF y de citoquinas familiares es evidente en Falla Cardíaca Congestiva.^{56,57}

Se ha establecido la existencia de células madre miocárdicas que se generan normalmente en la médula ósea y que son movilizadas al miocardio tras injuria tisular cardíaca; tal movilización es dependiente de LIF, de HGF/SF y la quemokina SDF1A.⁵⁸

Cáncer: LIF ha mostrado ser un elemento adicional en la patogénesis del cáncer y por lo pronto su rol está bien definido como un eje pro-neoplásico en cáncer de mama, próstata, adenohipófisis corticotropa, pulmón y piel, pero existe información contradictoria a otras entidades. Es producido por una amplia gama de líneas celulares cancerosas y en neoplasias primarias; incluso su actividad es importante en la pre-neoplasia epitelial pulmonar. Mutaciones del LIFRA del tipo oncogénicas han sido detectadas en adenomas de pituitaria.⁵⁹⁻⁶³

Su acción en metástasis óseas es lógica y evidente, dado que las células cancerosas producen LIF que actúa sobre osteoclastos estimulando el proceso invasivo y osteoresortivo.⁵²

Como se había mencionado, no funciona de igual forma en diversas neoplasias, ya que la inducción de LIF por IL1B tiene un papel diferenciador en células malignas de cáncer medular de tiroides, cáncer derivado de las células parafoliculares claras también denominadas células C productoras de calcitonina. Este efecto en este cáncer es mediado por la estimulación de la expresión del gen IFI16 (Interferon Gamma Inducible Gen 16). Así mismo evidencias científicas muestran que células neoplásicas denominadas como Feocromocitoma sufren también tal fenómeno. Una conclusión evidente es que tanto los feocromocitos como las células parafoliculares normales se derivan de la cresta neural del neuroectodermo, permitiendo postular a las neoplasias derivadas a partir de esta estructura como proclives a la diferenciación con LIF.^{64, 65}

Al igual que con las neoplasias neuroectodérmicas no primitivas mencionadas, en las células del hepatocarcinoma y del hepatoblastoma se ha encontrado disregulación epigenética del sistema LIF. Esta disregulación se produce por metilación anómala de los promotores de los genes codificantes de diversos componentes de la cascada de señalamiento incluyendo los receptores, lo cual conlleva a la represión de la expresión de estos genes y por ende a la anulación de la actividad de diferenciación y maduradora hepática de LIF.⁶⁶⁻⁶⁸

LIF de naturaleza recombinante podría ser utilizado para tratar ciertos cánceres avanzados, donde se haya determinado con claridad una naturaleza de diferenciación y con finalidades coadyuvantes en quimioterapia y radioterapia para el tratamiento de la pancitopenia. No debemos olvidar que a lo largo de este artículo se discute el rol protector y reparador de LIF, quien sería adicionalmente también coadyuvante.⁶⁹

Aparato óculo-visual. LIF junto con CNTF, FGF1, FGF2, EGF (Factor de Crecimiento Epitelial), Interferon Alfa y Gama son ne-

cesarios para la generación de las células madre neuroepiteliales retinianas. LIF es un factor inhibitorio de la diferenciación pero no de la especificación de linaje de las células fotorreceptoras del neuroepitelio retiniano. LIF regula la expresión de genes maestros codificantes de factores de transcripción en forma tal que se estimula a factores inhibitorios de la diferenciación tales como Baf y Fiz1, y se reprime la expresión de los factores estimuladores de la diferenciación tales como Crx, Nrl y Nr2e3.⁷⁰

Se expresa en córnea, tanto en el epitelio anterior corneal como en los fibroblastos de la sustancia propia corneal y es protrófico para este órgano.⁷¹

Tejido adiposo. LIF junto con su familiar OSM, son promotores de la diferenciación de células madre adiposas a partir del mesénquima.⁷²

Piel. LIF es una citoquina trófica normal para los queratinocitos e incluso se da su inducción por radiación UVB (Radiación Ultravioleta B).⁷³ LIF junto con MSHA (Hormona Melanocito estimulante alfa), ACTH, FGF2, NGF (Factor de Crecimiento Neural), Endotelinas, GMCSF (Factor Estimulante de Colonias Granulocitos y Monocitos), SCF y HGF/SF son factores paracrinicos producidos por los queratinocitos para garantizar la proliferación, supervivencia y función de los melanocitos.⁷⁴

Hígado. LIF es expresado a nivel hepático en particular durante inflamación, reparación post-injuria y hepatectomía parcial. Su producción se da por parte de los miofibroblastos reactivos y las células de Ito. Desempeña un rol como protrófico hepático e inmunoregulator local.^{75,76}

Angiogénesis y aterosclerosis. LIF tiene efectos antiangiogénicos y vasodilatadores, previene la progresión de placas ateroscleróticas preformadas en particular si no hay lesión endotelial importante porque de lo contrario parece favorecer el fenómeno inflamatorio.^{77,78,79}

Pulmón. La expresión de LIF en el intersticio pulmonar se realiza predominantemente por parte de los fibroblastos. LIF regula el BALT (tejido linfoide asociado al tracto ventilo-respiratorio) en forma tal que fomenta una hiperplasia linfoide B, y a su vez muestra un rol como protector frente a estrés oxidativo en este órgano.⁶³

Enfermedad renal. En el intersticio renal del riñón adulto existe una población de células madre pronéfricas caracterizadas por la expresión del gen maestro MyoR/Musculin, el cual fue inicialmente encontrado sólo en células madre musculares estriadas esqueléticas. Estas células en injuria aguda renal proliferan y pueden remodelar y reparar el tejido. LIF se incrementa funcionalmente en especial en la médula interna en el segmento S3 de los túbulos proximales de la nefrona tras daño autoinmune (ejm.: glomerulonefritis) o isquemia transitoria, induciendo mitosis en las células madre renales. Otros genes que son regulados positivamente en estas situaciones son colágenos tipo I, lamininas, osteopontina, KIM1 (kidney injury molecule) y la Timosina beta10. Este conocimiento abre la posibilidad de la terapia génica.^{80,81}

Enfermedad reumatoidea. En la búsqueda de autoantígenos asociados a la génesis de la Enfermedad Reumatoidea, se encontró autoanticuerpos dirigidos contra el receptor gp130 y se le ha denominado autoantígeno "gp130-RAPS". Dado que las cadenas solubles han mostrado actividad inhibitoria al unirse a LIF, podemos deducir que la existencia de estos autoanticuerpos pueden favorecer la liberación de LIF para que indiscriminadamente aumente la inflamación. Así mismo LIF y sus familiares han sido correlacionado a la trombocitosis, hallazgo característico de esta enfermedad y que se relaciona a su historia natural.^{82, 83}

Infección por HIV. Células positivas para el complejo receptor de LIF al igual que LIF, están aumentadas en tejidos linfoides de pacientes con Infección Crónica no SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), sugiriendo un efecto de esta citoquina en el control de la progresión del retrovirus abriendo una posibilidad adicional para terapéutica.^{84, 85}

Terapéutica con hrLIF

En el mercado ya existe, la forma humana recombinante rhLIF, producida por Ingeniería Genética, denominada AM424 y desarrollada por la industrial farmacéutica Operaciones Amrad. Este producto recombinante es utilizado para investigación en laboratorio y para uso clínico. En este último caso su uso está indicado en dos ámbitos:

1. Para mejorar la recuperación hemato-inmune de la pancitopenia colateral a la quimioterapia y radioterapia en tratamiento cáncer. También un potencial uso como diferenciador en Hepatocarcinomas y Neoplasias Neuroectodérmicas Secundarias.
2. Para tratamientos en el campo de la gineco-obstetricia y fertilidad.
3. Manejo de Neuropatía Periférica en pacientes en quimioterapia y radioterapia.
4. Posible uso en manejo de SIDA.

Su toxicidad, la cual es dosis dependiente se caracteriza por disfunción y tomo como características particulares la hipotensión e impotencia sexual masculina. La vida media de rhLIF es de 1-5 horas, siendo una vida media corta pero no dependiente de la dosis suministrada.^{28,49,84-86}

Conclusión

LIF es un mediador de comunicación celular de amplísima actividad biológica tanto en la normalidad (procesos fisiológicos) como en la patología humana, de ahí que un mejor conocimiento de sus diversas actividades permitirá conocer de una mejor manera la génesis y progresión de diversas entidades patológicas humanas así mismo como una mayor aproximación a su valor terapéutico.

Referencias

- Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol* 1998; 16:249–84.
- Nakashima K, Taga T. gp130 And the IL-6 family of cytokines: signaling mechanisms and thrombopoietic activities. *Semin Hematol* 1998; 35:210–21.
- Taupin JL, Pitard V, Dechanet J, Miossec V, Gualde N, Moreau JF. Leukemia inhibitory factor: part of a large ingathering family. *Int Rev Immunol* 1998; 16:397–426.
- Diveu C, Lak-Hal AHL, Froger J, Ravon E, Grimaud L, Barbier F, et al. Predominant expression of the long isoform of GP130-like (GPL) receptor is required for Interleukin-31 signaling. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15: 291-302.
- Liu KD, Gaffen SL, Goldsmith MA. Jak/STAT signaling by cytokine receptors. *Curr Opin Immunol* 1998; 10:271–8.
- Zhang JG, Zhang Y, Owczarek CM, Ward LD, Moritz RL, Simpson RJ, et al. Identification and characterization of two distinct truncated forms of gp130 and a soluble form of leukemia inhibitory factor receptor α -chain in normal human urine and plasma. *J Biol Chem* 1998; 273:10798–805.
- Vojtek AB, Der CJ. Increasing complexity of the Ras signaling pathway. *J Biol Chem* 1998; 273: 19925–8.
- Argetsinger LS, Norstedt G, Billestrup N, White MF, Carter-Su C. Growth hormone, interferon-gamma, and leukemia inhibitory factor utilize insulin receptor substrate-2 in intracellular signaling. *J Biol Chem* 1996; 271:29415–21.
- Oh H, Fujio Y, Kunisada K, Hirota H, Matsui H, Kishimoto T, et al. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase through glycoprotein 130 induces protein kinase B and p70 S6 kinase phosphorylation in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 1998; 273:9703–10.
- Ernst M, Gearing DP, Dunn AR. Functional and biochemical association of Hck with the LIF/IL-6 receptor signal transducing subunit gp130 in embryonic stem cells. *EMBO J* 1994; 13:1574–84.
- Masuhara M, Sakamoto H, Matsumoto A, Suzuki R, Yasukawa H, Mitsui K, et al. Cloning and characterization of novel CIS family genes. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 239:439–46.
- Liu B, Liao J, Rao X, Kushner SA, Chung CD, Chang DD, et al. Inhibition of Stat1-mediated gene activation by PIAS1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:10626–31.
- Gibson RM, Laszlo GS, Nathanson NM. Calmodulin-dependent protein kinases phosphorylate gp130 at the serine-based dileucine internalization motif. *Biochim Biophys Acta* 2005;1714:56-62.
- Auernhammer AC, Melmed S. Leukemia-Inhibitory Factor—Neuroimmune Modulator of Endocrine Function. *Endocr Rev* 2000; 21: 313-45.
- Tomida M, Saito T. The human hepatocyte growth factor (HGF) gene is transcriptionally activated by leukemia inhibitory factor through the Stat binding element. *Oncogene* 2004; 23:679-86.
- Metcalfe SM, Muthukumarana PA, Thompson HL, Haendel MA, Lyons GE. Leukaemia inhibitory factor (LIF) is functionally linked to axotrophin and both LIF and axotrophin are linked to regulatory immune tolerance. *FEBS Lett* 2005; 579:609-14.
- Gonzalez RR, Rueda BR, Ramos MP, Littell RD, Glasser S, Leavis PC. Leptin-Induced Increase in Leukemia Inhibitory Factor and Its Receptor by Human endometrium is partially mediated by interleukin 1 receptor signaling. *Endocrinology* 2004; 145: 3850-7.
- Skinner MK. Regulation of primordial follicle assembly and development. *Hum Reprod Update* 2005; 11:461-71.
- Perrier-d'Hauterive S, Charlet-Renard C, Dubois M, Berndt S, Goffin F, Foidart JM, et al. Human endometrial leukemia inhibitory factor and interleukin-6: control of secretion by transforming growth factor-beta-related members. *Neuroimmunomodulation* 2005;12:157-63.
- Bulletti C, Flamigni C, de Ziegler D. Implantation markers and endometriosis *Reprod Biomed Online* 2005;11:464-8.
- Rodriguez CI, Cheng JG, Liu L, Cochlin CL. A secreted von Willebrand factor type A domain-containing factor, is regulated by leukemia inhibitory factor in the uterus at the time of embryo implantation. *Endocrinology* 2004;145:1410-8.
- Kimber SJ. Leukaemia inhibitory factor in implantation and uterine biology *Reproduction* 2005; 130: 131-45.
- Classen-Linke L, Muller-Newen G, Heinrich PC, Beier HM, von Rango U. The cytokine receptor gp130 and its soluble form are under hormonal control in human endometrium and deciduas. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 495-504.
- Dey SK, Lim H, Das SK. Molecular clues to implantation. *Endocrine Rev* 2004; 25: 341-73.
- Goggin T, Nguyen QT, Munafo A. Population pharmacokinetic modelling of Emfilermin (recombinant human leukaemia inhibitory factor, r-hLIF) in healthy postmenopausal women and in infertile patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57: 576-85.
- Sherwin JRA, Smith SK, Wilson A, Sharkey AM. Soluble gp130 is Up-Regulated in the Implantation Window and Shows Altered Secretion in Patients with Primary Unexplained Infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2002; 87: 3953 - 3960.
- Steck T, Giess R, Suetterlin MW, Bolland M, Wiest S, Poehls UG, et al. Leukaemia inhibitory factor (LIF) gene mutations in women with unexplained infertility and recurrent failure of implantation after IVF and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112:69-73.
- Torchinsky A, Markert UR, Toder V. TNF-alpha-mediated stress-induced early pregnancy loss: a possible role of leukemia inhibitory factor. *Chem Immunol Allergy.* 2005;89:62-71.
- Koshimizu U, Taga T, Watanabe M, Saito M, Shirayoshi Y, Kishimoto T, et al. Functional requirement of gp130 mediated signaling for growth and survival of mouse primordial germ cells in vitro and derivation of embryonic germ (EG) cells. *Development* 1996; 122:1235–42

30. Pesce M, Farrace MG, Piacentini M, Dolci S, De Felici M. Stem cell factor and leukemia inhibitory factor promote primordial germ cell survival by suppressing programmed cell death (apoptosis). *Development* 1993; 118:1089–94.
31. Huleihel M, Lunenfeld E. Regulation of spermatogenesis by paracrine/autocrine testicular factors. *Asian J Androl* 2004; 6:259-68.
32. Beattie GM, Lopez AD, Bucay N, Hinton A, Firpo MT, King CC, et al. Activin A maintains pluripotency of human embryonic stem cells in the absence of feeder layers. *Stem Cells* 2005; 23:489-95.
33. Yates A, Chambers I. The homeodomain protein Nanog and pluripotency in mouse embryonic stem cells. *Biochem Soc Trans* 2005; 33 (Pt 6):1518-21.
34. Ware CB, Kariagina A, Zonis S, Alon D, Chesnokova V. Leukemia inhibitory factor signaling is implicated in embryonic development of the HPA axis. *FEBS Lett*. 2005; 579: 4465-9.
35. Davies JA. Morphogenesis of the metanephric kidney. *Sci World J* 2002; 28:1937-50.
36. Kariagina A, Zonis S, Afkhami M, Romanenko D, Chesnokova V. Leukemia inhibitory factor regulates glucocorticoid receptor expression in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289:E857-63.
37. Ben-Shlomo A, Miklovsky I, Ren SG, Yong WH, Heaney AP, Culler MD, Melmed S. Leukemia inhibitory factor regulates prolactin secretion in prolactinoma and lactotroph cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 858-63.
38. Bornstein SR, Rutkowski H, Vrezas I. Cytokines and steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215 (1-2):135-41.
39. Szilvassy SJ, Weller KP, Lin W, Sharma AK, Ho AS, Tsukamoto A, et al. Leukemia inhibitory factor upregulates cytokine expression by a murine stromal cell line enabling the maintenance of highly enriched competitive repopulating stem cells. *Blood* 1996; 87:4618–28.
40. Metcalf D, Waring P, Nicola NA. Actions of leukaemia inhibitory factor on megakaryocyte and platelet formation. *Ciba Found Symp* 1992; 167:174–87.
41. Ratajczak J, Machalinski B, Marlicz W, Halasa M, Ratajczak MZ. Influence of leukemia inhibitory factor (LIF) on the survival, proliferation and differentiation of human erythroid progenitor cells. *In vitro studies under serum free conditions. Folia Histochem Cytobiol* 1997; 35:63–8.
42. Metcalf D. Murine hematopoietic stem cells committed to macrophage/dendritic cell formation: stimulation by Flk2-ligand with enhancement by regulators using the gp130 receptor chain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:11552–6.
43. Weber MA, Schnyder-Candrian S, Schnyder B, Quesniaux V, Poli V, Stewart CL, et al. Endogenous leukemia inhibitory factor attenuates endotoxin response. *Lab Invest* 2005; 85:276-84.
44. Vanderlocht J, Burzykowski T, Somers V, Stinissen P, Hellings N. J. No association of leukemia inhibitory factor (LIF) DNA polymorphisms with multiple sclerosis. *Neuroimmunol* 2005; 171 (1-2):189-92
45. Metcalfe SM, Watson TJ, Shurey S, Adams E, Green CJ. Leukemia inhibitory factor is linked to regulatory transplantation tolerance. *Transplantation*. 2005; 79:726-30.
46. Patterson PH. Leukemia inhibitory factor, a cytokine at the interface between neurobiology and immunology. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:7833–5.
47. Murphy M, Dutton R, Koblar S, Cheema S, Bartlett P. Cytokines which signal through the LIF receptor and their actions in the nervous system. *Prog Neurobiol* 1997; 52:355–78.
48. Kucia M, Zhang YP, Reza R, Wysoczynski M, Machalinski B, Majka M, et al. Cells enriched in markers of neural tissue-committed stem cells reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood following stroke. *Leukemia*.2005;152:625-37.
49. Davis ID, Kiers L, MacGregor L, Quinn M, Arezzo J, Green M, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhuLIF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res*. 2005;11:1890-8.
50. Kilpatrick TJ, Butzkueven H, Emery B, Marriott M, Taylor BV, Tubridy N. Neuroglial responses to CNS injury: prospects for novel therapeutics. *Expert Rev Neurother* 2004;4:869-78.
51. Sriram K, Benkovic SA, Hebert MA, Miller DB, O'Callaghan JP. Induction of gp130-related cytokines and activation of JAK2/STAT3 pathway in astrocytes precedes up-regulation of glial fibrillary acidic protein in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of neurodegeneration: key signaling pathway for astrogliosis in vivo. *J Biol Chem*.2004;279:19936-47.
52. Romas E, Udagawa N, Zhou H, Tamura T, Saito M, Taga T, et al. The role of gp130-mediated signals in osteoclast development: regulation of interleukin 11 production by osteoblasts and distribution of its receptor in bone marrow cultures. *J Exp Med* 1996; 183:2581–91.
53. Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract* 2005;20:369-76.
54. Beretta E, Dhillon H, Kalra PS, Kalra SP. Central LIF gene therapy suppresses food intake, body weight, serum leptin and insulin for extended periods. *Peptides* 2002;23:975-84.
55. White JD, Davies M, McGeachie J, Grounds MD. An evaluation of leukaemia inhibitory factor as a potential therapeutic agent in the treatment of muscle disease. *Neuromuscul Disord* 2002;12: 909-16.
56. Florholmen G, Aas V, Rustan AC, Lunde PK, Straumann N, Eid H, et al. Leukemia inhibitory factor reduces contractile function and induces alterations in energy metabolism in isolated cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37:1183-93.
57. Hirota H, Izumi M, Hamaguchi T, Sugiyama S, Murakami E, Kunisada K, et al. Circulating interleukin-6 family cytokines and their receptors in patients with congestive heart failure. *Heart Vessels* 2004;19:237-41.

58. Kucia M, Dawn B, Hunt G, Guo Y, Wysoczynski M, Majka M, et al. Cells expressing early cardiac markers reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood after myocardial infarction. *Circ Res* 2004;95:1191-9.
59. Dhingra K, Sahin A, Emami K, Hortobagyi GN, Estrov Z. Expression of leukemia inhibitory factor and its receptor in breast cancer: a potential autocrine and paracrine growth regulatory mechanism. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 48:165-74.
60. Heutling D, Dieterich KD, Buchfelder M, Lehnert H. Mutation analysis of leukemia inhibitory factor-receptor (LIF-R) in ACTH-secreting pituitary adenomas. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 458-61.
61. Godoy-Tundidor S, Cavarretta IT, Fuchs D, Fiechtl M, Steiner H, Friedbichler K, et al. Interleukin-6 and oncostatin M stimulation of proliferation of prostate cancer 22Rv1 cells through the signaling pathways of p38 mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Prostate*;64:209-16.
62. McKenzie RC, Szepietowski J. Cutaneous leukemia inhibitory factor and its potential role in the development of skin tumors. *Dermatol Surg* 2004;30 (2 Pt 2):279-90.
63. Loewen GM, Tracy E, Blanchard F, Tan D, Yu J, Raza S, et al. Transformation of human bronchial epithelial cells alters responsiveness to inflammatory cytokines. *BMC Cancer* 2005;5:145.
64. Park JI, Strock CJ, Ball DW, Nelkin BD. Interleukin-1beta can mediate growth arrest and differentiation via the leukemia inhibitory factor/JAK/STAT pathway in medullary thyroid carcinoma cells. *Cytokine* 2005; 29:125-34.
65. Kim EJ, Park JI, Nelkin BD. IFI16 is an essential mediator of growth inhibition, but not differentiation, induced by the leukemia inhibitory factor/JAK/STAT pathway in medullary thyroid carcinoma cells. *J Biol Chem* 2005;280:4913-20.
66. Nagai H, Kim YS, Lee K-T, Chu M-Y, Konishi N, Fujimoto J, et al. Inactivation of SSI-1, a JAK/STAT inhibitor, in human hepatocellular carcinomas, as revealed by two-dimensional electrophoresis. *J. Hepatol.* 2001; 34: 416-421.
67. Blanchard F, Tracy E, Smith J, Chattopadhyay S, Wang Y, Held WA, et al. DNA methylation controls the responsiveness of hepatoma cells to leukemia inhibitory factor. *Hepatology.* 2003;38: 1516-28.
68. Nagai H, Naka T, Terada Y, Komazaki T, Yabe A, Jin E, et al. Hypermethylation associated with inactivation of the SOCS-1 gene, a JAK/STAT inhibitor, in human hepatoblastomas. *J. Hum. Genet.* 2003; 48:65-78
69. Gunawardana DH, Bassler RL, Davis ID, Cebon J, Mitchell P, Underhill C, et al. A phase I study of recombinant human leukemia inhibitory factor in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9:2056-65.
70. Graham DR, Overbeek PA, Ash JD. Leukemia inhibitory factor blocks expression of Crx and Nrl transcription factors to inhibit photoreceptor differentiation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2601-10.
71. Ramaesh K, Ramaesh T, West JD, Dhillon B. Immunolocalisation of leukaemia inhibitory factor in the cornea. *Eye.* 2004;18:1006-9.
72. Song HY, Jeon ES, Jung JS, Kim JH. Oncostatin M induces proliferation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37:2357-65.
73. McKenzie RC. Ultraviolet radiation B (UVB)-induction of Leukaemia Inhibitory Factor (LIF) in human keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:67-73.
74. Hirobe T. Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res* 2005;18:2-12.
75. Hisaka T, Desmouliere A, Taupin JL, Daburon S, Neaud V, Senant N, et al. Expression of leukemia inhibitory factor (LIF) and its receptor gp190 in human liver and in cultured human liver myofibroblasts. Cloning of new isoforms of LIF mRNA. *Comp Hepatol* 2004; 3-10.
76. Znoyko I, Sohara N, Spicer SS, Trojanowska M, Reuben A. Expression of oncostatin M and its receptors in normal and cirrhotic human liver. *J Hepatol* 2005;43:893-900.
77. Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montesano R. Leukemia inhibitory factor (LIF) inhibits angiogenesis in vitro. *J Cell Sci* 1995;108 (Pt 1):73-83.
78. Kimura K, Tsuda K, Moriwaki C, Kawabe T, Hamada M, Obana M, et al. Leukemia inhibitory factor relaxes arteries through endothelium-dependent mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 294:359-62.
79. Rolfe BE, Stamatiou S, World CJ, Brown L, Thomas AC, Bingley JA, et al. Leukaemia inhibitory factor retards the progression of atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2003; 58:222-30.
80. Hishikawa K, Marumo T, Miura S, Nakanishi A, Matsuzaki Y, Shibata K, et al. Musculin/MyoR is expressed in kidney side population cells and can regulate their function. *J Cell Biol.* 2005;169:921-8.
81. Monkawa T, Hayashi M. Search for genes expressed during progression and recovery in the diseased kidney. *Kidney Int* 2005;68:1969-70.
82. Tanaka M, Kishimura M, Ozaki S, Osakada F, Hashimoto H, Okubo M, et al. Cloning of novel soluble gp130 and detection of its neutralizing autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2000; 106: 137-44.
83. Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu I, Celik I, Calguneri M. Pathologic thrombopoiesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2003 ;23:49-60.
84. Patterson BK, Tjernlund A, Andersson J. Endogenous inhibitors of HIV: potent anti-HIV activity of leukemia inhibitory factor. *Curr Mol Med* 2002; 2:713-22.
85. Tjernlund A, Fleener Z, Behbahani H, Connick E, Sonnerborg A, Brostrom C, et al. Suppression of leukemia inhibitor factor in lymphoid tissue in primary HIV infection: absence of HIV replication in gp130-positive cells. *AIDS* 2003; 17:1303-10.
86. Kurek J. AM424: history of a novel drug candidate. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:553-7.