

LAS CITOCINAS

Mesa Cock, Jairo

Para esta conferencia, en gracia a la brevedad, he escogido los aspectos más relevantes de las Citocinas:

Qué y cuáles son,

Cuáles son sus principales efectos biológicos, y,

Cuál es su utilidad terapéutica en Dermatología.

INTRODUCCION

Piel: Organismo con función inmunológica.

Con el descubrimiento de la función inmunológica de las células de Langerhans, b) de células que pertenecen a la familia de células T, c) de factores inmunológicamente activos, como el factor derivado de las células epidérmicas activador de timocitos (ETAF) y d) de las citocinas, sintetizadas principalmente por los queratinocitos, pero también por las células de Langerhans y los melanocitos, la piel, que se consideró inicialmente sólo el órgano blanco del daño que puede producir la inmunidad, pasó a ser reconocida como un órgano con función inmunológica, y este concepto, se ha desarrollado en los últimos 10 años.

Queratinocitos: Acción local y sistémica.

Los queratinocitos en respuesta a la injuria como: irritación mecánica, irradiación ultravioleta, etc., liberan estas citocinas que producen efectos inmunológicos e inflamatorios en la piel, y también reacciones sistémicas.

Qué son las citocinas?

Las citocinas, glicoproteínas sintetizadas y secretadas por varias células en el organismo, son extremadamente potentes se unen a receptores específicos y regulan la activación, proliferación y diferenciación de las células inmunes y no inmunes.

Porqué se llaman citocinas?

Estas proteínas fueron inicialmente llamadas monocinas y linfocinas, porque se pensó, que sólo monocitos y linfocitos, las producían, pero hoy es evidente que una variedad de células las fabrican, por lo tanto, colectivamente se les llama citocinas.

Jairo Mesa Cock MD, Dermatólogo
 Profesor Asociado, Servicio de dermatología Facultad de Medicina,
 Universidad de Caldas
 Manizales, Colombia
 Trabajo presentado en XIX Congreso Colombiano de Dermatología
 San Andrés (Islas), Septiembre de 1992.

Red de citocinas

Este concepto es muy importante:

Diferentes células, fabrican diferentes citocinas, y cada célula productora hace por lo menos varias citocinas; hay gran evidencia de que todas ellas interactúan, en forma sinérgica y antagonista, por tanto existe una verdadera red de citocinas, manteniendo un balance que sólo ha sido descubierto parcialmente, hasta el punto de que no se ha podido hallar papel causal de enfermedad, de una sola citocina, sin embargo excesiva o insuficiente producción de varias de ellas, puede contribuir a ciertas enfermedades, especialmente de origen infeccioso o autoinmune.

Todo esto puede crear confusión y hacer perder la vista de los aspectos relevantes.

En qué fase se hallan hoy?

Este grupo de sustancias, se hallan la mayoría en la fase de experimentación *in vitro* y algunas ya en aplicación *in vivo* y son de un prometedor futuro terapéutico en infecciones, enfermedades autoinmunes o en inmunodeficiencias y en enfermedades malignas y por ello el conocimiento de sus indicaciones, su eficacia y sus efectos colaterales, es de importancia práctica.

Comenzaré con una breve descripción de ellas antes de entrar a repasar sus aplicaciones terapéuticas.

La familia de las Citocinas, la componen:

- Los interferones
- Los factores de crecimiento hematopoyético
- Los factores de crecimiento
- Las interleucinas
- Los factores de necrosis del tumor

INTERFERONES

Son:

- Alfa, producido por los leucocitos.
- Beta, lo producen los fibroblastos y las células epiteliales.
- Gama, cuya fuente mayor son los linfocitos.

Interferones - Efectos Biológicos

Inicialmente descritos como factores protectores de la infección viral, se halló luego que:

- Controlan la diferenciación, el crecimiento y las alteraciones de la superficie celular.
- Modulan las respuestas inmunes humoral y celular.
- Son antivirales.

La mayoría de estas acciones, son mediadas por todos los interferones pero algunas son específicas de diferentes interferones.

El papel central del GAMA, es más importante que el del ALFA y el BETA en la modulación de la respuesta inmune.

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYETICO

Los factores estimulantes de colonias celulares, (CSFs) son:

- Multi-CSF (IL3) (Estimulan multilineas)
- GM-CSF (Estimulan granulocitos y macrófagos)
- G-CSF (Estimulan granulocitos)
- M-CSF (Estimulan macrófagos)
- La eritropoyetina (EPO) Eritrocitos

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYETICO - EFECTOS BIOLOGICOS

Son los factores estimulantes del crecimiento de colonias celulares en la médula ósea y la eritropoyetina.

- Regulan el crecimiento y la diferenciación de las células producidas por la médula ósea.
- Además, promueven la diferenciación de algunas células de la leucemia mieloide.

FACTORES DE CRECIMIENTO (GFs)

Son:

- El factor de crecimiento epidérmico (EGF).
- El factor transformador del crecimiento (TGF)
- El factor de crecimiento del fibroblasto (FGF)
- El factor de crecimiento del nervio (NGF)
- El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)

Factores de crecimiento - efectos biológicos

- Inicialmente se les tuvo como reguladores de la proliferación celular.
- Controlan el crecimiento de células normales y malignas.
- Son mediadores importantes de las alteraciones de la superficie celular.
- Controlan la formación de la matriz de las proteínas y la reepitelización.
- Son mediadores de la inmunorregulación.

INTERLEUCINAS EFECTOS BIOLOGICOS

Inicialmente se creyó que su actividad biológica, afectaba sólo la función de los linfocitos; hoy hay evidencia de que tal actividad tiene un amplio espectro, y que regulan la prolife-

ración de células inflamatorias y no inflamatorias; de las 11 **descritas:**

- Son factores tempranos de la defensa del huésped (ILs 1-6-8) con múltiples funciones, la principal, servir como defensa ante la injuria y para ello tienen los siguientes efectos:
 - Reacciones sistémicas (ILs 1-6) Producen reacciones sistémicas como la fiebre y las proteínas de la fase aguda del plasma, que son reacciones inflamatorias sistémicas, la fiebre por acción sobre el hipotálamo y la producción de proteínas de fase aguda al actuar sobre hepatocitos (amiloide A sérico, fibrinógeno, componentes del complemento y factores de coagulación); es más potente la 6; actúan sinérgicamente.
 - Estimulo de células B (IL6) con otro grupo de factores.
 - Estimulo de células T y B, es regulada por las ILs 2-4-5-7-9-10, producidas principalmente por linfocitos.
 - Estimulo de células asesinas naturales (IL2).
 - Quimiotaxis de neutrófilos (IL8) Potente quimiotáctico.
 - Estimulo mastocitos (ILs 4-9-10) proliferación y actividad.
 - Estimulo de células leucémicas (IL9), megacarioblásticas.
 - Estimulo de eosinófilos (IL5) proliferación y actividad.
- La inhibición de la IL-2, IL3, el TNF alfa y el IFN gama son funciones de la IL10.

La IL1, tiene múltiples funciones, de allí que exista la noción de que tiene un papel central en la inmunidad y la inflamación: La IL1 es el mismo factor activador de los timocitos, bioquímica y biológicamente y existe en dos formas: alfa y beta que comparten las mismas actividades biológicas y se unen al mismo receptor y su homología es sólo de un 27%; activa los linfocitos T y B, las células asesinas; estimula la producción por las células T de interferones, factores estimulantes de colonias otras interleucinas y factores quimiotácticos de los linfocitos T; estimula a los monocitos a producir más citocinas; es uno de los responsables de la diferenciación de las células de Langerhans; además induce los hepatocitos a producir las llamadas proteínas de fase aguda del plasma, activa los fibroblastos, los osteoclastos y causa proteólisis lo mismo que fiebre; actúa sobre endotelio vascular, provocando adherencia de neutrófilos, monocitos y linfocitos además de producir factor de crecimiento y activador de las plaquetas. Estimula en forma autocrina, proliferación de los queratinocitos. Recientemente se ha encontrado que puede tener papel en la hiperpigmentación, a través de la hormona estimulante del melanocito; estimula la liberación de hormonas hipotalámicas y pituitarias y puede regular la hematopoyesis.

FACTORES DE NECROSIS DE TUMOR (TNFs)

Los TNFs fueron definidos primero como responsables de la necrosis de los tumores animales.

- Hay 2 subtipos:

Alfa (Caquectina), producido por muchas células y Beta (Linfotoxina), producido por linfocitos.

- Son citotóxicos para las células tumorales.
- Activan los leucocitos, los macrófagos y los linfocitos.
- Producen necrosis de algunos tumores *in vivo*.
- Dan caquexia y fiebre.

TERAPIA CON CITOCINAS

En los últimos años, varias citocinas recombinantes, están disponibles para estudios clínicos.

- Son candidatas promisorias para terapias, por ser:
- Potentes *in vitro* en las respuestas inmunes e inflamatorias.
- Potentes modificadores del crecimiento de las células tumorales.
- Mayor cantidad de estudios: Cáncer - La mayoría de los estudios con las citocinas, se han focalizado a la terapia del cáncer.
- Enfermedades infecciosas e inmunes. También hay estudios en enfermedades infecciosas e inmunes.
- Interferones los más estudiados, debido a que estos mediadores fueron los primeros disponibles.

Sin embargo la disponibilidad de otros modificadores de la respuesta biológica, está aumentando.

IFN- Terapia

- IFN-alfa-recombinante. La mayoría de los estudios clínicos hasta ahora, se han hecho con este IFN.
- IFN-beta. Los ensayos con el, dan resultados similares al alfa, probablemente debido a que comparten un mismo receptor.
- IFN-gama. Debido a que el espectro de sus actividades biológicas difiere algo de las del alfa y el beta, diferentes efectos *in vivo* se han apreciado.

Enfermedades Virales

- La racionalidad del uso de los IFNs en enfermedades virales, está basada en su efecto ANTIVIRAL *in vitro*.
- Han sido utilizados en el tratamiento de enfermedades causadas por virus herpes y virus del papiloma.

1. Herpes Simple

- La administración subcutánea o sistémica de IFN-alfa dio como resultado, la supresión y disminución de la duración de la infección por el virus del herpes simple en pacientes con recurrencias frecuentes con disminución de expulsión de partículas virales, desde las lesiones.
- En herpes genital o labial, la aplicación tópica de gel de IFN alfa o beta, probó ser efectiva en la reducción del número de recurrencias y de la duración de los episodios de la erupción.

- Aunque los IFNs son efectivos, la evaluación de su superioridad frente al Acyclovir, es difícil.

2. Herpes Zóster

- El tratamiento con IFN-alfa, tiene un efecto benéfico en los pacientes inmunocomprometidos con herpes zóster.
- Similarmente el uso intravenoso de IFN-beta fue encontrado de beneficio clínico en pacientes inmunocomprometidos.
- Recientemente el IFN-alfa, ha sido comparado con acyclovir y ambas drogas, fueron igualmente efectivas.
- Efectos colaterales, se observaron con más frecuencia en los tratados con IFN que con Acyclovir.

3. Virus del papiloma humano

- Las complicaciones y las tasas relativamente altas de recaídas con las terapias convencionales en el condiloma acuminado, así como el aumento de su frecuencia, produjo muchos estudios con IFN en las enfermedades mediadas por el virus del papiloma humano (HPV).
- En la mayoría de los ensayos, el IFN-alfa se usó intralesional o subcutáneo.
- Una remisión completa se vió en 30-60% de las lesiones tratadas con IFN (alfa o beta). La ruta de administración no influyó en la respuesta (i.e., subcutánea, o intralesional).
- Los resultados obtenidos con IFN-gama son controversiales, pues algunos estudios dan resultados similares al alfa y beta, mientras otros ensayos, no muestran respuesta significativa.
- Aunque la monoterapia del condiloma acuminado con IFN, no mostró superioridad significativa respecto a la terapia convencional, la terapia adyuvante con IFN tópico o subcutáneo, después de cirugía, criocirugía o láser o en combinación con retinoides, parece ser promisoria.

- Se han publicado varios estudios del uso de IFNs en verrugas comunes pero su valor es aun incierto, pues en algunos ensayos no hubo efecto al compararlos con placebo y en otros se comunicó respuesta del 80% en promedio. - Esta discrepancia se puede explicar por las diferentes formas de hacer los estudios (dosis, ruta, criterios de selección de los pacientes).

- Estudios, controlados posteriores son necesarios para evaluar la eficacia de los IFNs en el tratamiento de las verrugas comunes, pero hoy debido a la eficacia cuestionable y a lo doloroso de la inyección intralesional, los IFNs no pueden ser recomendados como la terapia de primera elección.

- Los IFNs tienen éxito en epidermodisplasia verruciforme, pero la discontinuación del tratamiento, resulta en rápidas recaídas.

Neoplasmas Cutáneos

1. Linfoma cutáneo de células T. Los IFNs han sido usados en el tratamiento de linfomas-leucemias cutáneas de células T (CTCL) con altas dosis de IFN-alfa recombinante, con respuesta parcial o completa en 50-60% de los pacientes con bajas dosis intralesionales en las placas.

- El uso sistémico de IFN-alfa no fue efectivo.
2. Micosis fungoides. La eficacia, en micosis fungoides temprana, de IFN intralesional ha sido confirmada y resultados promisorios se han obtenido recientemente por el uso de IFN-alfa combinado con retinoides.
 3. Melanoma. Debido a los resultados promisorios *in vitro*, ha sido usado en melanoma; las respuestas efectivas conseguidas con IFN-alfa, han sido del rango del 5-30%.
 - El IFN-gama, no probó superioridad sobre el alfa.
 - Usados en metástasis a tejidos blandos, estas responden mejor que las hepáticas o las óseas que parecen ser más resistentes y la supervivencia total no se afecta significativamente.
 - En estados avanzados del tumor, rara vez hay respuesta.
 - A pesar de la baja eficacia de la monoterapia con IFN en melanoma, varios estudios se están haciendo como adyuvante en pacientes de alto riesgo después de cirugía, o en combinación con quimioterapia, u otras citocinas incluyendo IL-2, IL-4 y TNF.
 - La combinación con dacarbazina, parece promisoriosa, según los resultados iniciales.
 - En contraste, la combinación con cimetidina que inicialmente se reportó como beneficiosa no se ha confirmado.
 4. Sarcoma de Kaposi. El tratamiento de pacientes de SIDA con Kaposi, con dosis altas de IFN-alfa ha dado regresión en 20-50% de los pacientes, pero en los estados avanzados, fue inefectivo; lesiones solitarias se pueden tratar con inyecciones intralesionales y se puede esperar buen efecto.
 - Se observó correlación entre el perfil inmunológico y la respuesta, pues los pacientes con más de 400 células CD4 por cc, responden mejor y los que tienen menos de 150 fallaron para responder.
 - Las lesiones extracutáneas no responden bien.
 - En contraste con la forma epidémica, hay pocos reportes de su uso en la forma clásica.
 5. Queratosis actínicas.
 6. Carcinoma espinocelular.
 7. Carcinoma basocelular.
 - Recientemente se introdujo el uso de IFN-alfa intralesional en las queratosis actínicas, y en los carcinomas escamo y basocelular; y varios estudios, demuestran que estas lesiones, responden al tratamiento.
 - En la mayoría de casos el resultado se ha evaluado por 12 semanas después del tratamiento y confirmado por biopsias en algunos estudios.
 - En la mayoría de los ensayos, la respuesta ha sido del 80-100%.
 - En contraste, el uso tópico ha sido poco efectivo.

- Se ha reportado recientemente que el empleo de un IFN-alfa de liberación lenta es más efectivo en Ca basocelular y necesita menos aplicaciones.
- El efecto de IFN-gama se ha reportado recientemente en Ca basocelular, pero el período de uso lleva corto tiempo para dar una evaluación, y los resultados finales, no se han reportado aun.
- Los efectos colaterales son mínimos excepto dolor moderado; en algunos pacientes con riesgo para hacer excisión de las lesiones, el IFN intralesional puede ser una alternativa de valor.

Otras Dermatosis

1. E Behcet. Los IFNs-alfa y gama han sido usados con éxito para tratar el Behcet severo; los pacientes mostraron rápida mejoría de las lesiones cutáneas y mucosas.
2. Psoriasis. La eficacia del alfa y gama en psoriasis es controversial; el gama ha sido usado con resultados favorables en psoriasis artropática. Este resultado está en contraste en otro estudio con el alfa en el que ha sido reportado de efecto limitado o empeora la psoriasis.
3. Dermatitis Atópica. Recientemente se ha demostrado que los linfocitos de los atópicos, producen niveles bajos de IFN-gama y en ensayos, hubo resultados magníficos en las lesiones de la piel al usar IFN-gama en pacientes con niveles bajos de IgE sérica.
4. Queloides.
5. Esclerodermia.

In vitro el IFN-alfa inhibe la proliferación de fibroblastos, la producción de colágeno y glicosaminoglicanos, y normaliza la actividad de la colagenasa, por tanto IFN-alfa parece ser promisorio para el tratamiento de queloides y esclerodermia.

- Inyecciones intralesionales de IFN-alfa en queloides, produjeron reducción del tamaño en un 40% y resultados similares se obtuvieron con el gama.
- Se está estudiando este en esclerodermia.

6. Granuloma Anular. Los IFNs se han usado también en el granuloma anular de los niños y parece haber algún efecto, pero se necesitan más estudios.

7. Vulvitis Plasmocelular Circunscrita. Un caso de vulvitis plasmocelular circunscrita se ha tratado con éxito con INF alfa intralesional.

IFNs Efectos Colaterales

- Gripales. La mayoría de pacientes que reciben IFNs sistémicos, tienen síntomas como gripa, fiebre, escalofríos, mialgias, cefalea, fatiga y mejoran con acetaminofén;
- Hematológicos, como leucopenia y trombocitopenia, pero graves, sólo con dosis altas.
- Generalmente son reversibles, sin toxicidad acumulativa.
- Enfermedades Autoinmunes. En algunos casos se ha producido exacerbación de una enfermedad autoinmune, subyacente.

- Anticuerpos. Otro efecto preocupante es el desarrollo de anticuerpos que neutralizan los IFNs y esto es de importancia porque el desarrollo de resistencia al tratamiento con IFN de la leucemia peluda, se relaciona con la formación de anticuerpos anti-IFN; los pacientes que forman anticuerpos al IFN-alfa recombinante, sin embargo responden al IFN-alfa natural.

FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYETICO. TERAPIA

Estos factores, son eficaces en:

- DESORDENES HEMATOLOGICOS IDIOPATICOS

Desórdenes hematológicos idiopáticos, y secundarios como anemia, neutropenia, mielosupresión, responden a ellos.

- SIDA

Factores estimulantes de colonias (CSF-s) se han dado a pacientes con SIDA, para mejorar la función inmunológica; el tratamiento con GM-CSF dio como resultado aumento de neutrófilos y eosinófilos y mejoría de la función de los neutrófilos, lo que hace que se toleren mejor los agentes quimioterápicos.

En ensayos preliminares el GM-CSF y el G-CSF sobrepusieron la mielotoxicidad de la terapia con azidotimidina.

Por otra parte se ha demostrado que el efecto antiviral de la azidotimidina se potencializa con GM-CSF lo que sugiere un beneficio terapéutico de ésta combinación.

La neutropenia limita el uso del ganciclovir, que algunos pacientes tienen que recibir de por vida, para combatir la retinitis por citomegalovirus y la combinación de GM-CSF y ganciclovir permitió superar efectivamente tal neutropenia.

Tumores Cutáneos

Los factores de crecimiento hematopoyético, son los más eficientes modificadores de la respuesta biológica en la terapia del cáncer y su uso clínico en muchos pacientes, se ha expandido dramáticamente durante los últimos años.

Por su capacidad de contrarrestar las complicaciones de la quimioterapia, particularmente la mielotoxicidad, con la consecuente susceptibilidad a infecciones, y hemorragias, muchos pacientes con cáncer, incluyendo los de melanoma, parecen ser candidatos a la terapia con factores de crecimiento hematopoyético, en combinación con terapias estándar; además permiten dar dosis altas y más frecuentes de quimioterapia.

Además debido a los efectos inmunomoduladores de estos factores, los neutrófilos o los monocitos o ambos, pueden hacerse más eficientes para atacar las células del cáncer especialmente cuando son usados en combinación con anticuerpos

monoclonales dirigidos contra los antígenos de superficie. Esto se ha probado exitosamente en melanoma.

Efectos colaterales

En contraste con la mayoría de otros modificadores de la respuesta biológica, los CFS son bien tolerados, pues con la administración i.v. se ha visto leucopenia transitoria y dolor óseo, y el GM-CSF a menudo causa fiebre, malestar, mialgia artralgia, anorexia, elevación directa de las transaminasas, y erupción cutánea en el sitio de inyección en forma moderada y reversible.

Síndrome de escurrimiento capilar

Efectos serios como síndrome de escurrimiento capilar, con derrame pleural y pericárdico, ascitis y trombosis de los grandes vasos, han sido observados sólo con grandes dosis de GM-CSF.

Síndrome de Sweet

Aunque la dosis máxima tolerada del G-CSF no se ha determinado, varios casos de síndrome de Sweet se han reportado.

Leucemia?

La posibilidad de que la terapia con CSF pudiese en algunos casos llevar al desarrollo de leucemias, necesita ser clarificada, porque *in vitro*, GM-CSF produjo transformación leucémica de células infectadas con retrovirus.

Anticuerpos?

El desarrollo de anticuerpos circulantes contra CFSs también pudiera limitar su uso terapéutico.

IL2. Terapia

Melanoma

La IL-2 ha mostrado ser benéfica en el tratamiento de pacientes con melanoma, bien como:

- monoterapia
- o en conjunción con:
 - inmunoterapia
 - o con células asesinas activadas por linfocinas (LAK),
 - con otras linfocinas (IL-4, TNF-alfa, IFNs o CFS), y
 - con anticuerpos monoclonales antitumor o
 - quimioterapia
 - o linfocitos infiltrantes de tumor (TIL). 23%

Con esta terapia, se observa remisión transitoria, pero no respuesta completa.

Hemangioendotelioma

También hay evidencia reciente de que la IL-2 puede ser efectiva en el tratamiento del hemangioendotelioma, pues la administración intralesional dio como resultado la desaparición del tumor sin recurrencia dentro de 1 año de observación.

Toxicidad

Debido a que se han estado usando dosis extremadamente altas de IL-2, la toxicidad es severa y casi siempre manifestada como síndrome de escurrimiento vascular.

Factores de crecimiento. Terapia

Hay estudios promisorios *in vitro* e *in vivo* para:

Heridas que cicatrizan mal
Quemaduras extensas
Son necesarias más experiencias.

Las quemaduras extensas con sitios donadores limitados son problemas comunes; por eso se han intentado muchos métodos para mejorar la curación de las heridas.

Debido a que los factores de crecimiento *in vitro* han mostrado que afectan muchos aspectos de la cicatrización (formación de la matriz proteica y reepitelización), varios estudios se han hecho para demostrar su utilidad *in vivo*.

El beneficio potencial de ellos se basa también en que la curación de las heridas se acelera.

Debido a que las células epidérmicas del sitio donador, producen muchos factores de crecimiento, como FGF, TGF, IL-1 e IL-6, estos mediadores, se cree que son responsables de la aceleración de la cicatrización.

Esto se respalda en observaciones frecuentes sobre el beneficio del uso tópico de cualquiera como, IL-1, EGF, TGF, FGF o PDGF.

Cuando se trataron sitios donadores de injertos, el tiempo de curación se acortó en las áreas tratadas con sulfadiazina de plata con EGF.

Aunque estos estudios son promisorios, se necesitan más experiencias para clarificar cuando un sólo factor o la combinación de varios es más efectiva terapéuticamente.

CONCLUSIONES

La producción de citocinas que regulan el crecimiento y la diferenciación de células inflamatorias y no inflamatorias, por las células epidérmicas, respalda la importante función de la epidermis en la protección del cuerpo contra el medio ambiente. Por lo tanto la piel no es sólo una barrera mecánica, ya que bajo la injuria, libera citocinas que participan activamente en mecanismos de reparación y de eliminación de los agentes nocivos, lo que implica que estas citocinas pueden ser promisorias candidatas para el tratamiento de enfermedades infecciosas, autoinmunes, de inmunodeficiencia y malignas, pero también debe tenerse presente que además de interactuar entre sí, también lo hacen con otros mediadores de la inflamación como prostaglandinas y hormonas que son importantes en la regulación de eventos inflamatorios e inmunológicos y que su disfunción puede jugar algún papel en la patogénesis de la inflamación la autoinmunidad y el desarrollo de tumores.

BIBLIOGRAFIA

1. TA Luger. Epidermal Cytokines; Acta Derm Venereol 1989; 69(Suppl 151): 61-76.
2. Mecanism of Cutaneous Inflammation Arch Derm 1989; 125: 1406-1411.
3. Nozaki S et als. Keratinocyte Cytokines. Advances in Dermatology 1992; 7: 83-101.
4. Pittelkow MR. Growth Factors in Cutaneous Biology and Disease. Advances in Dermatology 1992; 7: 55-81.