



Este sitio web es posible gracias a una beca educativa irrestricta de



## Mecanismos de la inmunoterapia alérgeno-específica

Mubeccel Akdis MD PhD, Cezmi A Akdis Md. JACI 2007; 119:780-9



### Journal Club del COMPEDIA (14/07/2007)

La inmunoterapia alérgeno-específica (SIT) se ha usado durante cerca de un siglo como una terapia de desensibilización para las enfermedades alérgicas y representa el único método curativo y específico de tratamiento. La administración de concentraciones apropiadas de extractos alérgicos ha demostrado ser reproduciblemente efectiva cuando los pacientes son cuidadosamente seleccionados. Los mecanismos por los cuales la SIT tiene estos efectos incluyen la modulación de las respuestas de células B, T y los isotipos de los anticuerpos relacionados; así como, a las células efectoras de la inflamación alérgica, como los: eosinófilos, basófilos y mastocitos. El balance entre las células T reguladoras alérgeno específicas (Treg) y las células Th2 aparente ser decisivo en el desarrollo de respuestas inmunes tanto sanas como alérgicas frente a los alérgenos. Las células Treg representan de manera consistente el grupo dominante específico para alérgenos ambientales comunes en individuos sanos. En contraste hay una gran frecuencia de células alérgeno-específicas Th2 en pacientes con alergia. La inducción de un estado tolerante en las células T periféricas representa un paso esencial en la SIT. La tolerancia de las células T periféricas está caracterizada principalmente por la generación de células Treg que llevan hacia la supresión de la proliferación de las células T, así como la respuesta a las citocinas Th1 y Th2 inducidas por los alérgenos. Esto es acompañado por un incremento significativo en la IgG4 alérgeno-específica, así como en la IgG1 e IgA y una disminución en la IgE en la etapa tardía de la enfermedad. Además hay disminución de la infiltración de los tejidos por los mastocitos y eosinófilos, así como la liberación de sus mediadores incluso los basófilos circulantes. El entendimiento actual de los mecanismos de la SIT, particularmente el rol de las células Treg en la tolerancia periférica puede permitir el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

La fisiopatología de la respuesta alérgica inmune es compleja y ha demostrado estar influenciada por muchos factores, como susceptibilidad genética, ruta de exposición, dosis de alérgeno y, en algunos casos, las características estructurales del alérgeno. La respuesta alérgica inmune requiere sensibilización y desarrollo de respuestas inmunes específicas hacia el alérgeno. Durante la sensibilización al alérgeno, la mayor parte de las células CD4+ Th2 alérgeno-específicas producen citocinas Th2 (como IL-4, IL-13) que son responsables por el cambio de clase de la cadena pesada epsilon para producción de IgE por las células B, producción de moco, y activación de las células endoteliales por células Th2 y migración tisular de eosinófilos. La IgE sensibiliza mastocitos y basófilos al ligarse al receptor de alta afinidad de IgE (FceRI) expresado en su superficie. Con la interacción del complejo alérgeno-IgE-FceRI los mastocitos y los basófilos se degradan, liberan aminas vasoactivas (principalmente histamina), mediadores lipídicos (prostaglandinas y cistienil leucotrienos), citocinas y quimiocinas, de los cuales todos caracterizan la fase inmediata de la reacción alérgica. Después de la fase de sensibilización, se observa inflamación alérgica y reacción a las pruebas de reto en los órganos blancos, lo que da lugar al desarrollo de rinoconjuntivitis alérgica, eccema, asma o anafilaxia. Las células T constituyen una amplia población de infiltrado celular en la inflamación alérgica y una respuesta inmune mal regulada aparenta ser un factor patogénico importante. Los eventos cardinales durante una inflamación

IMPRIMIR

ENVIAR POR EMAIL

AGREGAR A MIS FAVORITOS

### ARTICULOS MEJOR VOTADOS DE Journal Club del COMPEDIA

- Mejoría de la urticaria idiopática crónica con L-tiroxina  
(96 votos buenos)  
Tejido Adiposo, Adipocinas e Inflamación.  
  
(68 votos buenos)  
Evaluación clínica y de laboratorio de las deficiencias del complemento  
(57 votos buenos)

### OTROS ARTICULOS CON LAS MISMAS PALABRAS CLAVE

- Inmunoterapia como herramienta clínica moderna: Ampliación periodo de evaluación  
(18/12/2009)
- Position Paper de WAO sobre Inmunoterapia Sublingual  
(01/12/2009)
- Dudas y certezas acerca de la inmunoterapia sublingual y oral en niños  
(16/11/2009)
- Batería mínima de alérgenos inhalantes necesarios para estudios epidemiológicos en pacientes  
(13/10/2009)
- Curso Online Inmunoterapia como herramienta clínica: Evaluación Final  
(09/10/2009)
- Inmunoterapia específica en un paciente alérgico a polen con infección por el VIH  
(01/10/2009)
- Inmunoterapia específica para alergia respiratoria: estado del arte, meta-análisis actual  
(01/10/2009)
- Inmunoterapia específica sublingual en rinitis alérgica intermitente y persistente en niños  
(21/09/2009)
- Predicción de la respuesta clínica a la IT  
(21/09/2009)
- Inmunoterapia con multialérgenos para rinitis alérgica y asma  
(08/09/2009)
- Inmunoterapia en el tratamiento de la

alérgica pueden ser clasificados como: activación, establecimiento en órgano blanco, supervivencia y reactivación, y funciones efectoras de las células del sistema inmune. Ellas están bajo la influencia de redes de quimioquinas en la piel, pulmón o relacionadas con la nariz, y muestran establecimiento selectivo en órganos blanco. Se observa una supervivencia prolongada de las células inflamatorias alérgicas en los tejidos y una consecuente reactivación en los tejidos subepiteliales. Finalmente, las células T muestran funciones efectoras, que resultan en la inducción de hiper-IgE, supervivencia de eosinófilos e hiper-producción de moco; y la interacción con células epiteliales bronquiales, células musculares lisas y queratinocitos, lo que causa su activación y apoptosis. La tolerancia de las células T periféricas a los alérgenos puede superar todos esos eventos patológicos en la inflamación alérgica debido a que ellos requieren activación de células T.

## EVENTOS SECUENCIALES EN INMUNOTERAPIA ALÉRGICO ESPECÍFICA Y SUS MECANISMOS

### Efectos de la desensibilización temprana

Los mecanismos inmunológicos de la inmunoterapia alérgico-específica son continuamente aclarados (tabla 1, figura 1). Los efectos tempranos son relacionados con la desensibilización de los mastocitos y los basófilos. Los efectos medianos son relacionados con cambios en las células T alérgico-específicas y los efectos tardíos son relacionados con células B e IgE, así como con mastocitos, basófilos y eosinófilos. A pesar de que una disminución precisa de los niveles de IgE y de sensibilidad cutánea mediada por IgE requieren años de SIT, muchos pacientes están protegidos contra picaduras de abejas, incluso en las fases tempranas de la SIT anti apitoxina. Una observación importante desde la primera inyección es una temprana disminución en la degranulación de los mastocitos y la actividad de los basófilos para degranulación en la anafilaxia sistémica (figura 1). A pesar de que aparenta ser similar en la desensibilización rápida, para reacciones de hipersensibilidad a drogas el mecanismo de este efecto de desensibilización es aún desconocido. La desensibilización aguda oral para penicilina V en ratones demostró que la desensibilización de los mastocitos antígeno-específicos es uno de los principales mecanismos en la desensibilización oral. Se ha demostrado que los mediadores de anafilaxia (histamina y leucotrienos) son liberados durante la SIT y los retos con picaduras, sin inducir respuestas de anafilaxia sistémica. Esa liberación gradual por abajo del umbral de la anafilaxia sistémica puede disminuir el contenido de gránulos y mediadores, así como también puede afectar el umbral de degranulación de los mastocitos y basófilos, debido a la menor liberación de mediadores en esas células, esta una característica bien demostrada en análisis in vitro poco tiempo después del inicio de la SIT. A pesar de que hay fluctuaciones y riesgo de desarrollo de anafilaxia sistémica durante el transcurso de la SIT, la supresión de los mastocitos y basófilos continúa afectada por cambios en otros parámetros inmunológicos como la generación de Células Treg y disminución de IgE específica.

### Generación de células T reguladoras (Treg) y tolerancia periférica de células T

La inducción de un estado tolerante de células T periféricas (tTperif) representa un paso esencial en la SIT (tabla 1, figura 1). La tTperif es caracterizada principalmente por la generación de células Treg alérgico-específicas, supresión de la proliferación y respuesta a citocinas contra los alérgenos mayores (figura 2). Grupos de células Treg con distintos fenotipos y mecanismos de acción incluyen las naturalmente seleccionadas por timo CD4+ CD25+ y las células Treg inducibles tipo 1 (Tr1). En la SIT la tTperif por acción autócrina de la IL10 y TGF-β que son producidos de manera incrementada por las células T alérgico-específicas. La supresión por estas células puede ser parcialmente bloqueada mediante el uso de anticuerpos neutralizantes contra la IL10 y TGF-β secretados o ligados a membrana. Sin embargo, esas células expresan CD4 y CD25, lo que da lugar a la pregunta si esas son células Tr1 inducibles que se han regulado a CD25 o si ocurren de manera natural células T reguladoras CD4+ CD25+ que producen citocinas supresoras. Además, se ha demostrado que las células Treg CD4+ CD25+ de donadores atópicos tienen una capacidad reducida de suprimir la proliferación de CD4+ Cd25-. Sin embargo, se ha sugerido que la regulación de células Treg CD4+ CD25+ juega un rol importante en la SIT.

alergia a alimentos: Enfoque hacia la tolerancia oral (01/09/2009)

Inmunoterapia como herramienta clínica moderna (13/06/2009)

Which Train Is Better? How Do We Do SLIT? (25/02/2009)

2008 Annual Meeting Webcast Now Available for CME Credit (en inglés) (25/02/2009)

Encuesta sobre uso de inmunoterapia sublingual en Latinoamérica (10/10/2008)

Angioedema Hereditario: Revisión de Actualidades - III: Mecanismos de Angioedema Hereditario (02/09/2008)

El reto nasal con alérgenos produce inflamación del seno maxilar (17/06/2008)

Papel de la hipoxia en las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias superiores (03/06/2008)

Detección y cuantificación de los alérgenos del látex (22/04/2008)

La inmunoterapia es el único tratamiento capaz de cambiar la historia natural de las alergias (10/03/2008)

## INMUNOTERAPIA MECANISMOS ALERGENOS

**DNI**

**PAIS**

Argentina

**CLAVE**

### ARTICULOS MAS RECIENTES DE Journal Club del COMPEDIA

Rinitis alérgica local: una nueva entidad, caracterización y nuevos estudios (17/05/2010)

El rol de las neurotrofinas en la fisiopatología de la rinitis alérgica (10/05/2010)

Efecto de la inflamación mínima persistente en la mucosa nasal en rinitis alérgica experimental (07/05/2010)

### ARTICULOS MAS LEIDOS DE Journal Club del COMPEDIA

Factor Reumatoide y Autoanticuerpos anti-CCP en Artritis Reumatoide: Una Revisión (01/12/2008)

Farmacocinética y farmacodinamia de los glucocorticoides inhalados (25/03/2009)

Dermatitis Atópica y Dermatitis por Contacto en el Departamento de Emergencias (12/10/2007)

TGF- $\beta$  juega un doble papel en la enfermedad alérgica: suprime las células T alérgeno-específicas y participa en la remodelación de los tejidos. Aún permanece sin ser dilucidado en la inflamación alérgica si la remodelación y los roles supresores del TGF- $\beta$  muestran un desbalance que agrava la enfermedad en vez de controlar la respuesta inmune.

Estudios sobre los mecanismos por los cuales la respuesta inmune a antígenos ambientales no patogénicos permiten, ya sea inmunidad no dañina o de tipo alérgico, han demostrado que las células Treg son dominantes en individuos sanos. Si una respuesta inmune es montada, las células Tr1 específicas para alérgenos ambientales comunes, representan de manera consistente el grupo dominante en individuos sanos. Ellas utilizan múltiples mecanismos supresores, IL-10 y TGF- $\beta$  como citocinas secretadas, y linfocitos c citotóxicos con antígeno 4 y muerte programada 1 como moléculas de superficie. Individuos sanos y alérgicos exhiben los 3 grupos alérgeno-específicos –TH1, Th2 y Tr1- en diferentes proporciones. Acorde a esto, un cambio en el grupo dominante y el balance entre células TH2 y Treg pueden permitir el desarrollo de alergia o recuperación. Otro estudio en respuesta inmune saludable a los alérgenos demostró que las células T reg CD4+ CD25+ han sido asociadas a remisión espontánea de alergia a la leche de vaca. Los niños que han sobrepasado su alergia (niños tolerantes) tuvieron frecuencias mayores de células Treg CD4+ CD25+ circulantes, así como disminución de las respuestas proliferativas in vitro a beta lactoglobulina bovina, comparados con niños que mantuvieron alergia clínicamente activa. Varios estudios han reportado la misma tendencia en otras enfermedades. La respuesta proliferativa in vitro a níquel de células T CD4+ de individuos saludables no alérgicos, estuvo fuertemente aumentada cuando las células CD4+ CD25+ fueron depletadas. Además un estudio en inmunoterapia en humanos in vivo en artritis reumatoide, mostró también un marcado incremento en el número de células T reg foxP3+ CD4+ CD25+ en sangre periférica. Células T reg CD25+ son caracterizadas por la expresión del regulador transcripcional Foxp3 (FOXP3 en seres humanos) el cual aparenta ser un gen interruptor maestro para el desarrollo y función de las células T reguladoras. El desarrollo espontáneo de inflamación en las vías respiratorias, hiper-IgE y eosinofilia, junto con varias enfermedades autoinmunes en ratones con mutación de foxp3 provee evidencia complementaria de su importancia en la inflamación alérgica. Seres humanos con síndrome de poliendocrinopatía ligada a X son afectados de manera similar y de manera general desarrollan hiper-IgE y dermatitis debido a mutaciones del gen FOXP3. En apoyo a estos hallazgos, se observa una alteración en la regulación de las células T efectoras causantes de enfermedad en las lesiones de dermatitis atópica en asociación con infiltración de células T CD4+ CD25+ FoxP3 deterioradas a la dermis. El rol de las células Treg no se limita a la supresión de células TH2. La tolerancia periférica ocupa múltiples mecanismos para suprimir la inflamación alérgica. Aparentemente, las células Treg contribuyen al control de la respuesta inmune alérgeno específica en 5 maneras principales: supresión de las células presentadoras de antígenos, que apoya la generación de efectores TH2 y de células TH1, supresión de células TH1 y TH2, supresión de IgE alérgeno-específica e inducción de IgG4 y/o IgA, supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos e interacción con células residentes de los tejidos y remodelación.

Modulación de las respuestas IgE alérgeno-específicas y de los subtipos de IgG durante la SIT

La IgE específica en suero y en la superficie de los mastocitos y basófilos ligadas al Fc $\epsilon$ R1 en pacientes con alergia es una marca de la enfermedad atópica. A pesar de que la tolerancia de las células T periféricas es inducida rápidamente durante la SIT, no hay evidencia de tolerancia en las células B al inicio del tratamiento. La exposición natural a alérgenos relevantes a menudo está asociada con un incremento en la síntesis de IgE. De manera similar, la SIT frecuentemente incrementa de manera transitoria la IgE específica en suero, seguida por un descenso gradual en un período de meses o años de tratamiento. En pacientes sensibles al polen, la desensibilización previene la elevación de IgE específica durante las épocas de polinización. Sin embargo, los cambios en los niveles de IgE no pueden explicar la disminución en la respuesta a alérgenos específicos como resultado de la SIT, debido a que la disminución en la IgE serosa es tardía y no se correlaciona con la mejoría clínica después de la SIT.

La respuesta de anticuerpos inducida durante la SIT es funcionalmente heterogénea, la cual puede contar para los datos en conflicto en relación con los efectos protectores de IgG. Las subclases de los anticuerpos IgG, en especial la subclase IgG4, se piensa que se unen al alérgeno antes de que se unan a la IgE y por consiguiente prevenir la activación de mastocitos y basófilos. Sin embargo, la relación entre la eficacia de la SIT y la inducción de subgrupos de IgG alérgeno-específicos, permanece como un asunto controversial, ya que algunos estudios correlacionan la mejoría clínica con los niveles de IgG alérgeno-específica y otros no. La IgG alérgeno-específica puede ser dirigida contra los mismos epítopes que la IgE, lo que resulta en competición directa y unión a los alérgenos para tener un efecto bloqueador. En contraste, la inducción de IgG específica para otros epítopes puede resultar en falla de la respuesta de la IgG para competir con la IgE incluso si la IgG está presente en grandes cantidades. El concepto de anticuerpos bloqueadores se ha reevaluado de manera reciente. Análisis de los subtipos de IgG inducidos por SIT ha mostrado incrementos específicos de IgG1 y particularmente IgG4, con niveles que se incrementan de 10 a 100 veces. Hay evidencia acumulada de que la SIT también influencia las respuestas bloqueadoras de la IgG4 en respuestas mediadas por IgE y ensayos celulares son usados para investigar esos cambios. Recientemente, un nuevo análisis que detecta la unión IgE-alérgeno con citometría de flujo, se ha usado para detectar cambios inducidos por SIT en la actividad de los anticuerpos IgG.

Los resultados sugieren que una SIT exitosa se asocia con un incremento en la actividad bloqueadora de la IgG, que no depende solamente de la cantidad de anticuerpos. Esto parece ser importante para medir la capacidad bloqueadora de la IgG alérgeno-específica o de los subgrupos de IgG, particularmente G4 y G1 en vez de los niveles totales en suero. En este contexto el rol del tratamiento anti-IgE en la fase de inducción de SIT, en seguridad y eficacia ha sido cuestionado. El pre-tratamiento con mAb anti-IgE incrementa la seguridad del tratamiento de SIT en rinitis alérgica y puede ser una estrategia efectiva para permitir el uso de dosis de inmunoterapia altas más rápido. Su función a largo plazo esta aún en investigación.

El rol anti-inflamatorio de la IgG4 puede crecer debido a que su región de bisagra tiene características estructurales únicas que resultan en baja afinidad por ciertos receptores Fc $\gamma$  y la capacidad de separarse y reparar, lo que lleva a anticuerpos biespecíficos que son funcionalmente monoméricos. Además la IgG4 no fija complemento y es capaz de inhibir la formación de complejos inmunes por otros isotipos, y eso da a este isotipo características antiinflamatorias. Mediante el uso de mezclas de alérgenos recombinantes bien definidos, todos los sujetos tratados desarrollan IgG4 alérgeno-específica e incremento en la respuesta de anticuerpos IgG1. Algunos pacientes que inicialmente no fueron sensibilizados a Phl p 5 desarrollaron IgG4 altamente específica, pero no respuestas a alérgeno de tipo IgE. Esto demuestra que las medidas de anticuerpos basadas en los extractos pueden proveer información incorrecta y que los estudios en los mecanismos de la SIT deben ser desarrollados con alérgenos simples. No obstante los anticuerpos IgG4 pueden ser vistos como marcador de la dosis de alérgeno introducido, así como tienen la habilidad de modular la respuesta inmune al alérgeno y por consiguiente la capacidad de influenciar la respuesta clínica. Además la afinidad de los recientemente producidos anticuerpos IgG4 y la disminución de IgE hacia alérgenos aun no han sido estudiadas intensivamente y pueden tener un rol decisivo. Sin embargo, la afinidad en cuanto a maduración de anticuerpos específicos en la SIT y los cambios pre-estacionales y post-estacionales en su afinidad aún continúan sin ser dilucidados.

La inducción y aumento en la secreción de IL-10 por la SIT aparente contra-regula la IgE alérgeno-específica y esto, simultáneamente, incrementa la producción de IgG4. Por consiguiente, la IL-10 no sólo genera tolerancia en las células T, sino que regula la formación de isotipos específicos y sesga la respuesta específica IgE-dominante hacia un fenotipo IgG4. La respuesta inmune saludable hacia Der p 1 demostró incremento en la IgG4 e IgA específicas, pequeñas cantidades de IgG1, y niveles casi indetectables de IgE en suero. SIT contra alérgenos intramuros no cambió de manera significativa los niveles de IgE específica tras 70 días de tratamiento; sin embargo, un incremento significativo se observó en IgA, IgG1 e IgG4 específicas en suero. El incremento de IgG4 y de IgA coincidió con niveles elevados de IL-10 y TNF- $\beta$ ,



respectivamente. Esto puede ser tomado en cuenta para el rol de la IgA y TGF- $\beta$ , así como IgG4 y de IL-10 en la respuesta inmune de la mucosa periférica hacia alérgenos en individuos sanos. Es más probable que la disminución de la relación IgE/IgG4 durante la SIT sea una característica de sesgo de la respuesta alérgeno-específica TH2 a predominancia de células T reguladoras. Sin embargo, a pesar de que la generación de células T reguladoras ocurre en días, sólo ocurre disminución significativa de la relación IgE/IgG4 después de años. La razón por el prolongado período entre el cambio de subgrupos de células T, pero no de la relación IgE/IgG4, no es fácilmente explicable por la vida media de estos anticuerpos. En este contexto el rol de las células plasmáticas de vida prolongada productoras de IgE en médula ósea aún debe de ser investigado.

#### Supresión de células efectoras y respuestas inflamatorias durante SIT

La tolerancia de las células T periféricas a los alérgenos, la cual es caracterizada por una inactivación funcional de la célula al encuentro con el antígeno, puede resultar en eventos agudos o crónicos en las reacciones alérgicas. La SIT modula de manera eficiente el umbral de activación de los mastocitos y basófilos y disminuye la liberación de histamina mediada por IgE. Además, la IL-10 ha demostrado disminuir la liberación de citocinas pro-inflamatorias de los mastocitos, inhibe la función de los eosinófilos, su actividad y suprime la producción de IL-5 por las células TH0 y TH2. Por otra parte, a pesar de lo demostrado en un modelo de miocarditis, el gen de transferencia de la IL-10 disminuye significativamente la densidad de mastocitos, concentración local de histamina y crecimiento de mastocitos, así como previene su degranulación.

La SIT a largo plazo está asociada no solamente con la disminución de la respuesta inmediata en la provocación con alérgeno, sino también a la reacción de fase tardía (LPR) en la mucosa nasal o bronquial y en la piel. El mecanismo de la LPR es diferente de la reacción inmediata mediada por mastocitos e incluye el reclutamiento, activación y persistencia de los eosinófilos y células T activadas a los sitios de exposición a alérgenos. Una SIT exitosa resulta no solamente en el incremento de la concentración necesaria de alérgeno para inducir una respuesta inmediata o LPR en el tejido blanco, sino también en la disminución de la respuesta a estímulos no específicos. La hiperreactividad nasal, bronquial y conjuntival hacia estímulos no específicos, los cuales reflejan inflamación mucosa subyacente, disminuye después de SIT y se correlaciona con mejoría clínica. Durante la SIT con polen de abedul, la reducción de los niveles plasmáticos de proteína catiónica eosinofílica, un marcador de activación eosinofílica, así como factor quimiotáctico para eosinófilos y neutrófilos, se correlaciona con una disminución de la hiperreactividad bronquial y mejoría clínica. Se ha demostrado también la inhibición del incremento estacional de eosinófilos durante el uso de SIT. En biopsias tomadas durante SIT con polen de pasto, la disminución en infiltración eosinofílica y mastocitos en la mucosa nasal y bronquial después de SIT se correlacionó con los efectos antiinflamatorios.

#### MECANISMOS DE INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL.

Debido a los potencialmente severos, casi infrecuentes efectos adversos con inyecciones de SIT, se han investigado rutas de administración en mucosas para conducir a desensibilización alérgica. A pesar de que su eficacia y seguridad han sido ampliamente documentadas, aún mucho falta por ser investigado sobre los mecanismos inmunológicos subyacentes en la inmunoterapia sublingual (SLIT). Un meta-análisis de estudios doble ciego, placebo controlado desarrollado en la década pasada, ha demostrado que la SLIT es clínicamente eficaz, a pesar de que actualmente el beneficio con el tratamiento es aproximadamente la mitad que el obtenido con SIT subcutánea. Los mecanismos inmunológicos de la SLIT al parecer son similares a los de la SIT, a pesar de que los cambios en la mayoría de los parámetros son modestos o no se han observado. Al parecer, esto sugiere que el contacto del alérgeno con la mucosa oral es crítico para el éxito de la SLIT. Se postula que la mayoría de las células orales similares a células de Langerhans están ampliamente involucradas en este proceso. Durante la SLIT el alérgeno es capturado en la mucosa oral por células de Langerhans, y subsecuentemente esas células maduran y migran a nódulos linfáticos proximales. Esos nódulos linfáticos locales pueden favorecer la producción

de anticuerpos IgG bloqueadores y la inducción de linfocitos con función supresora. La mayoría de los estudios que utilizan SLIT han reportado un incremento en los niveles en suero de IgG4 supresora, con un incremento relativamente modesto en comparación con la inmunoterapia con inyecciones. No hay consistencia en las células T, IgE y las respuestas de las células efectoras y un significativo número de estudios ha fallado en detectar cambios inmunológicos sistémicos. Esto puede estar relacionado con las diferentes dosis de alérgenos administrados en los diferentes estudios, o al desarrollo de cambios inmunológicos más localizados. En un estudio reciente fueron estimulados mastocitos con extractos alérgicos de polen en SLIT después de 1 a 2 años. La expresión de IL-10 mRNA se incrementó en ambas dosis (alta y baja) y mostró una correlación positiva con la expresión de TGF- $\beta$ . La IL-5 fue suprimida con una dosis alta, con correlación negativa con TGF- $\beta$ . En un reporte reciente de SLIT con extractos de polen de abedul, los pacientes mostraron mejoría en las calificaciones a la provocación nasal con polen de abedul; sin embargo, el síndrome de alergia oral inducido por manzana, que es causado por reactividad cruzada, no fue reducido significativamente. Se demostró tolerancia a varios epítopes en células T específicas a Bet v 1, así como aquellas con reactividad cruzada a Mal d 1. Sin embargo, ni los niveles de IgE e IgG4, ni los niveles de proliferación de células T específicas a Mal d 1 mostraron cambios significativos, probablemente debido a epítopes sin reactividad cruzada. Estos resultados pueden explicar porque las alergias a alimentos asociadas con polen, frecuentemente no mejoran con la SIT a pólenes. A pesar de que se ha incrementado el uso de SLIT, varios puntos necesitan mayor investigación, como su eficacia en asma, sus mecanismos de acción, la dosis óptima, tiempo de administración, combinación con inmunoterapia inyectada, edad de inicio para uso seguro en niños, así como su rol preventivo en el desarrollo de alergia.

#### MECANISMOS SUBYACENTES DE VACUNAS DE INMUNOTERAPIA NUEVAS Y EMERGENTES

Se han desarrollado estudios intensivos para mejorar la eficacia y seguridad de la SIT. Un requisito básico para las vacunas a alérgenos en el logro de éxito en la SIT sin riesgo de anafilaxia es expresar epítopes de células T, los cuales inducen tolerancia de células T y falta de sitios de unión a anticuerpos que median acciones IgE específicas. La conformación de los epítopes de células B y de células T, puede inducir una regulación diferente de la producción de citocinas de las células T alérgeno-específicas hacia un fenotipo no alérgico. Los alérgenos nativos usan una presentación de antígeno facilitada por células dendríticas y células B, las cuales activan a las células B a producir citocinas Th2 y las células B producen además IgE como respuesta secundaria. En contraste, los epítopes de alérgenos borrados en las células B, que no ligan IgE, no inician degranulación en las células efectoras. Ellos utilizan mecanismos para tomar antígenos mediante fagocitosis y pinocitosis en células B, dendríticas y macrófagos. Las células T pueden ser subsecuentemente inducidas a generar un balance en el patrón de secreción de citocinas TH0/TH1 en cantidades bajas, así como tolerancia de las células T, la cual involucra a las células T reguladoras. Acorde a esto, células T marcadas y el evitar a la IgE mediante alérgenos modificados permitirá la administración de altas dosis de alérgenos, lo cual es requerido para inducir tolerancia en las células T periféricas sin riesgo de anafilaxia.

En línea con este concepto, el uso de péptidos en inmunoterapia (PIT) es un enfoque atractivo para una SIT segura. A la fecha, estudios clínicos con PIT se han desarrollado en 2 alergias. La inducción de tolerancia en células T y el incremento en la producción de IL-10 han sido demostrados con PIT en Fel d 1 y veneno de abeja Api m 1. Una barrera potencial para el uso de PIT es la aparente complejidad de la respuesta de las células t alérgeno-específicas en términos del uso de epítopes y epítopes dominantes en seres humanos, así como estabilidad de los péptidos. Para superar estos problemas moléculas híbridas recombinantes que atraviesan el repertorio completo de células T, pero que no ligan IgE, han sido desarrolladas. En proteínas que contienen cisterna, el plegamiento es complicado por la formación de enlaces disulfuro inter e intramoleculares, mientras que cualquier enlace disulfuro puede modificar la conformación y limitar el proceso de plegamiento posterior. Con un número incrementado de cisteínas la probabilidad de un plegamiento correcto o natural rápidamente disminuye debido al incremento en el riesgo de formación de enlaces disulfuro incorrectos. Una fusión proteica consistente de los 2

alérgenos mayores del veneno de abeja, Api m 1 y Api m 2, se ha generado para investigar este concepto. Esta proteína está caracterizada por la destrucción de epítopes de células B y conservación de los epítopes de células T, lo que provee una disminución en la alergenicidad mientras conserva la capacidad de inducción de tolerancia de células T, la proteína fusionada Api M (1/2) representa un prototipo de vacuna para SIT.

Otro enfoque interesante fue cortar el alérgeno mayor en fragmentos y fusionarlos en diverso orden sin perder algún epítopo de células T en un mosaico de alérgeno reagrupado. En este estudio, 2 fragmentos de Api m 1, 3 fragmentos de Api m 2 y Api m 3, fueron reagrupados en un orden diferente, con residuos superpuestos, sin perder epítopes de células T. Una sola dosis de ambas vacunas con sólo células T marcadas demostró un efecto preventivo en la generación de IgE en ratones. La ventaja de estos 2 enfoques es que sólo una molécula ha de producirse y purificarse, en lugar de varios alérgenos recombinantes. Los epítopes de células T pueden preservarse y los epítopes de células B eliminados de acuerdo a tipo de molécula fusionada. Otros ensayo interesante fue el uso de fragmentos y de un trímero del alérgeno mayor de abedul Bet v 1, para tratar alergia al polen de abedul. Un estudio doble ciego, placebo controlado ha sido completado en 3 centros, y demostraron un incremento en IgG1, IgG2, IgG4 e IgA, y supresión del incremento estacional de IgE. En un ensayo diferente se demostró la eficacia de una mezcla de 5 diferentes alérgenos de polen de pasto recombinantes en reducir los síntomas y la necesidad de medicación sintomática en pacientes con alergia al polen de pasto. Todos los sujetos tratados desarrollaron respuestas de IgG1 e IgG4 alérgeno-específicas. Las vacunas SIT son generalmente administradas subcutáneas, intradérmicas o sublinguales, desde donde ellas deben alcanzar un órgano linfático secundario para inducir una respuesta inmune.

En un estudio con ratones un péptido de unión a MHC clase I, de virus de coriomeningitis, alcanzó inmunogenicidad tanto como 106 veces comparado con vacunación subcutánea e intradérmica. La administración intralinfática indujo respuesta de células T CD8+ con una fuerte actividad citotóxica y producción de IFN- $\gamma$ , que dio protección a largo plazo contra infecciones virales y tumores. La eficacia de vacunas SIT administradas directamente en nódulos linfáticos inguinales está actualmente en investigación.

La SIT usa hidróxido de aluminio como adyuvante. Estas preparaciones generalmente han probado ser eficientes y tener un buen perfil de seguridad, pero deberían ser mejoradas en eficacia. Una nueva clase de adyuvantes llamados "modificadores de la respuesta inmune" actúan en las células presentadoras de antígenos a través de los receptores tipo toll (TLR), los cuales reconocen patrones moleculares asociados a patógenos en los microorganismos de acuerdo al tipo de TLR, se pueden marcar diferentes tipos de células presentadoras de antígenos. Compuestos TLR-disparador, que pueden controlar la sobre-expresión de citocinas TH2 o modificar el balance TH1:TH2 hacia un perfil TH1 han sido efectivos en modelos murinos de alergia. Oligodesoxinucleótidos que contienen motivos inmunoestimuladores CpG que desatan a TLR9, ligados al alérgeno en la alergia a ambrosía en seres humanos han sido usados. Una secuencia de DNA inmunoestimuladora a Amb a 1 permitió un cambio prolongado de inmunidad TH2 hacia TH1, y aparentemente fue segura. En un estudio reciente, el mismo conjugado Amb a 1 CpG ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de rinitis alérgica en 2 temporadas consecutivas. A pesar de que un incremento temprano en la IgE específica a Amb a 1 se observó durante la fase de inyección, no ocurrió un incremento estacional de IgE Amb a 1 específica y se reportó la reducción en el número de basófilos positivos a IL-4. En otro estudio, la vacunación con un antígeno peptídico covalentemente unido a partículas virales indujo la formación elevada de títulos de anticuerpos IgG en seres humanos, lo que sugirió la posibilidad del uso de alérgenos acoplados a partículas similares a virus. En un enfoque inmunológico distinto, la fusión de alérgenos con Fc $\gamma$  humana ha reportado inhibir la degranulación inducida por basófilos y mastocitos mediante una reacción cruzada entre los receptores Fc $\gamma$  y Fc $\epsilon$ RI.

## CONCLUSIÓN

Hay un incremento en la evidencia que apoya a la IL-10 y/o TNF- $\beta$ , células T reguladoras y citocinas inmunosupresoras como claves en la

mediación de SIT exitosa, así como en la respuesta inmunitaria sana a alérgenos. Además de la alergia, estos mecanismos pueden tener implicaciones en: auto-inmunidad, enfermedad de injerto contra huésped, crecimiento de células tumorales, supervivencia de parásitos, infecciones crónicas y desarrollo de SIDA. En individuos sensibilizados, la tolerancia de células T periféricas representa el mecanismo principal en una respuesta inmune normal a los alérgenos. La tolerancia periférica inducida por la SIT implica el control de la respuesta inmune alérgeno-específica en varias fases, incluso la supresión de células T específicas, generación de isotipos de anticuerpos anti-inflamatorios como los IgG4 e IgA, supresión de IgE, de las respuestas de hipersensibilidad tipo 1 y supresión de LPR, mastocitos, basófilos y eosinófilos.

Nuevos ensayos con SIT, como el uso de proteínas recombinantes, péptidos, fragmentos y alérgenos híbridos son prometedores, pero están en una etapa temprana de ensayos clínicos en seres humanos. Hay varios requisitos esenciales en las nuevas estrategias subyacentes para el desarrollo de vacunas SIT más eficientes y seguras: 1.- la vacuna debe de ser constituida por proteínas nativas o alérgenos recombinantes perfectamente bien estandarizados; 2.- la vacuna debe de inducir tolerancia en las células T efectoras alérgeno-específicas, suprimir la producción de IgE y promover la producción de anticuerpos bloqueadores IgA o IgG4; 3.- la vacuna no debe de inducir efectos adversos severos y debe de ser bien tolerada; 4.- La vacuna debe de ser administrada fácilmente; 5.- el tratamiento debe de lograr éxito clínico y conferir protección a largo plazo de manera temprana y con pocas dosis y 6.- permitir la identificación de marcadores biológicos o inmunológicos para evaluar la respuesta clínica de manera temprana.

Dra. med. Sandra N. González Díaz

Dr. Alfredo Arias Cruz

Dr. Pablo Gabriel Rodríguez Ortiz

Dra. Alejandra Macías Weinmann

Sociedad Latinoamericana de Alergia, Asma e Inmunología  
SISTEMA DE CONTENIDOS DESARROLLADO POR CONNEMED











































