

MECANISMOS INMUNOLÓGICOS DE LA INMUNOTERAPIA SUBLINGUAL (ITSL)

INTRODUCCIÓN

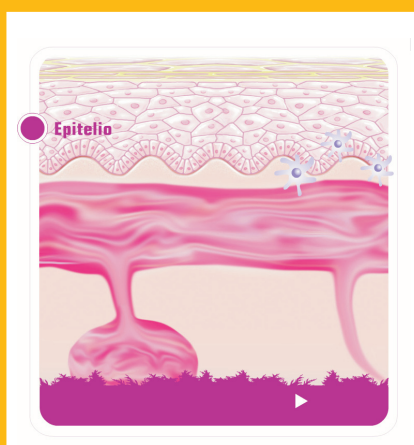
Es bien sabido que la administración de antígenos por vía oral suele dar lugar a una respuesta de tolerancia a los mismos. En este proceso participa de forma preferente el sistema inmunitario de mucosas (MALT). Este sistema presenta características peculiares en lo referente a sus células presentadoras de antígenos (APC), a la expresión de moléculas de adherencia y a su modo de respuesta. Son citocinas importantes en este sistema la IL-10 y el TGF- β entre otras.

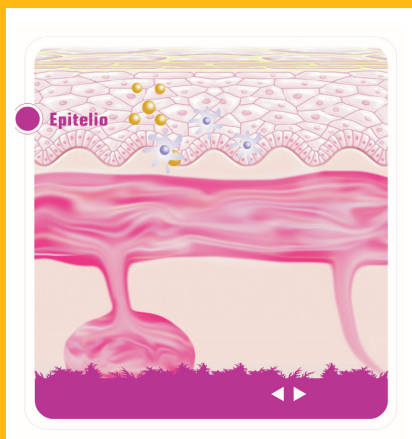
Por otra parte, los ganglios linfáticos regionales de drenaje de la mucosa oral suponen un entorno favorable para la inducción de respuestas IgG y para la estimulación de células T con funciones supresoras.

Apoyándose en estas premisas, la ITSL se basa en la administración del alérgeno por vía sublingual, con el objeto de inducir una tolerancia al mismo.

DE LA MUCOSA AL GANGLIO

Se considera que el contacto del alérgeno con la mucosa oral es de suma importancia en la efectividad de la ITSL. En los estudios farmacocinéticos en los que se ha administrado por vía sublingual un alérgeno marcado radiactivamente se ha comprobado que, a menos que la vacuna se degluta, no se observa radiactividad en el plasma. Sin embargo, el alérgeno marcado puede persistir en la región sublingual entre 20-48 horas después de su administración. Ello habla a favor de una captación local del alérgeno y su posterior transporte. Por otro lado, la escasa permeabilidad a las macromoléculas de la vía sublingual junto con el reducido número de eosinófilos, mastocitos y basófilos presentes en la mucosa oral, pueden

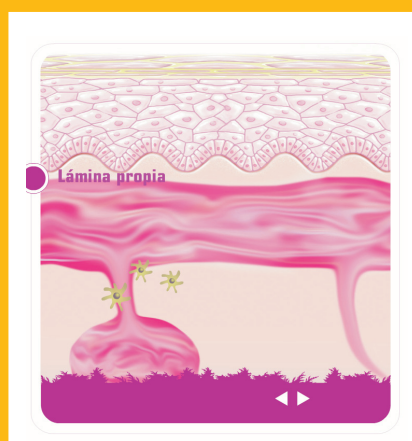




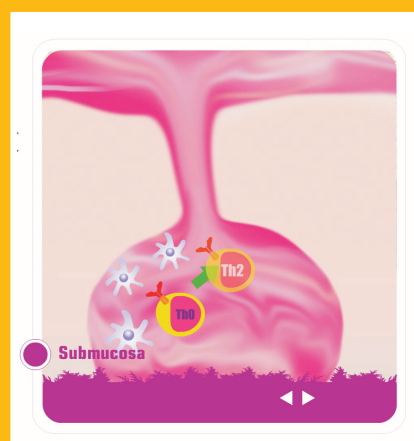
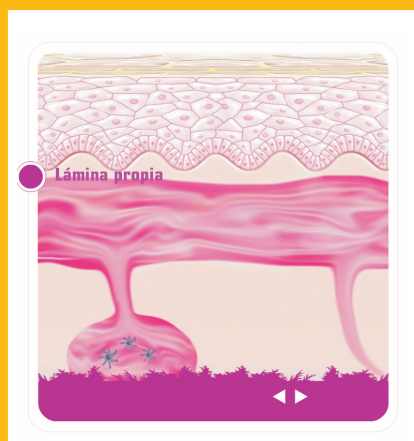
explicar la notable seguridad de la inmunoterapia sublingual.

Se piensa que en el procesamiento inmunológico del alérgeno en la mucosa oral unas células dendríticas locales (APC) similares a las células de Langerhans pueden ser de gran importancia.

La detección del alérgeno, genera la migración de las APC a través de la lámina propia donde se producen cambios de los receptores de membrana (CCR7) y de la cadherina-E, relacionados con la adhesión y tráfico celular. Estos cambios de expresión les permiten migrar de manera selectiva a los ganglios linfáticos de drenaje (específicamente, el submaxilar, el cervical superficial y los de la yugular interna). Además el aumento de CCR7 permitirá coestimular a los linfocitos Th0 o *naïve*, y los niveles de cadherina-E regularán su maduración.



A diferencia de las células de Langerhans de la piel estas células dendríticas expresan, de modo constitutivo, niveles elevados de los receptores de alta afinidad (FcεRI) y de baja afinidad (CD23) para la IgE, de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I y de clase II, y de moléculas co-estimuladoras, como CD40, CD80 y CD86, importantes en la comunicación entre la célula dendrítica y el linfocito T. Incluso en los individuos no atópicos, estas células dendríticas de la mucosa oral expresan el receptor de alta afinidad para la IgE. La expresión de estos receptores para IgE puede facilitar la captación de alérgenos mediada por IgE en los individuos atópicos. Por otra parte, estas células poseen una elevada capacidad de estimular células T alogénicas. Además, tras su estimulación a través del receptor de alta afinidad para IgE, estas células dendríticas producen IL-10, TGF-β y presentan un aumento de la expresión de indoleamina 2-dioxigenasa (IDO), todo lo cual produce una reducción de la proliferación de las células T. En concreto, la IDO es una enzima que cataboliza el triptófano y que posee efectos

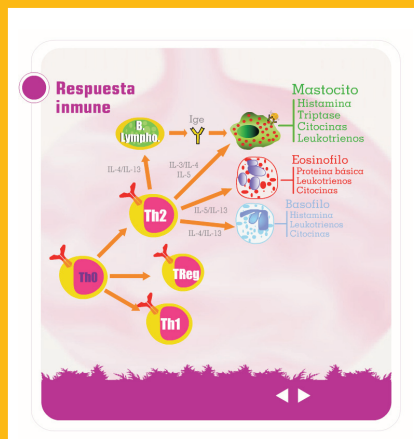


reguladores sobre las células T. Se ha observado que la actividad de la IDO en las células dendríticas puede relacionarse con fenómenos de inmunorregulación y de inducción de tolerancia. También se ha observado que la IL-10 se asocia con la expresión de niveles estables de IDO en células dendríticas maduras inductoras de tolerancia. Además, se ha podido comprobar que, durante la estación polínica, los pacientes atópicos sensibilizados a pólenes pero que no desarrollan sintomatología presentan unos niveles más elevados de IL-10 y de actividad sistémica de IDO que los pacientes sensibilizados que presentan manifestaciones clínicas.

EN EL GANGLIO LINFÁTICO

Una vez capturado el alérgeno, estas células dendríticas maduran y se dirigen a los ganglios linfáticos de drenaje, como consecuencia de cambios que se producen en una serie de moléculas localizadas en su superficie e implicadas en procesos de adhesión y desplazamiento. Se piensa que estos ganglios linfáticos representan un papel primordial en la inducción de tolerancia. Se ha comprobado que cuando se extirpan estos ganglios linfáticos y se reemplazan por ganglios linfáticos procedentes de otras ubicaciones que no son mucosas, no se produce la inducción de tolerancia. Por lo tanto, parece que las células dendríticas de la mucosa oral y los ganglios linfáticos regionales de drenaje representan un papel esencial en la presentación del alérgeno y en el direccionamiento de la respuesta celular T.

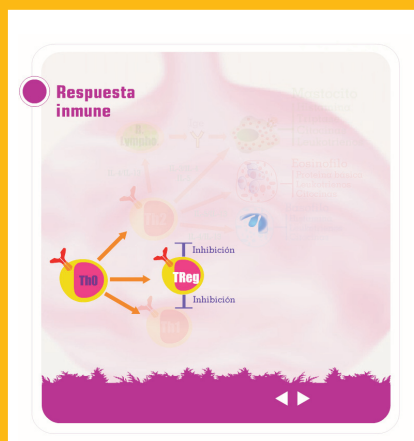
Una vez que la célula dendrítica madura alcanza el ganglio linfático se produce la estimulación de los linfocitos T. En este lugar se desarrolla la interacción de la célula dendrítica madura con el linfocito Th0. El resultado final de este proceso es el desarrollo de linfocitos Th1, Th2 o Treg. Es bien sabido que, en el caso de los pacientes alérgicos, existe



una prominente respuesta de células Th2 dirigidas frente al alérgeno; con la ITSL se pretende modificar o desviar este tipo de respuesta.

En este proceso de interacción entre la célula dendrítica y el linfocito T virgen (*naïve*) son importantes determinadas citocinas y parejas de moléculas de superficie que inducen la transmisión de señales. Una de estas parejas está constituida por el receptor clonotípico de la célula T (TCR) y el péptido antigénico situado en el surco del complejo principal de histocompatibilidad. También es importante la pareja formada por la molécula CD28 del linfocito T y las moléculas co-estimuladoras B7.1 y B7.2 (CD80 y CD86). A partir de la interacción entre ambas células se produce la transmisión de señales de modo bilateral entre ambas células por medio de estas parejas de moléculas. En el proceso de activación de la célula T y direccionamiento de la respuesta también son importantes las citocinas producidas por las células presentadoras de antígenos. Así, la IL-12 y el INF- γ favorecen el desarrollo de respuestas Th1, la IL-4 favorece el desarrollo de respuestas Th2 y la IL-10 el desarrollo de células CD4+CD25+ productoras de IL-10 (Treg). También son importantes las moléculas de transmisión de señales intracelulares: Tbet, asociada preferente con las células Th1, STAT6, asociada preferentemente con las células Th2 y FoxP3, asociada con las células Treg. Algunas de estas moléculas de transmisión de señales se inhiben entre sí.

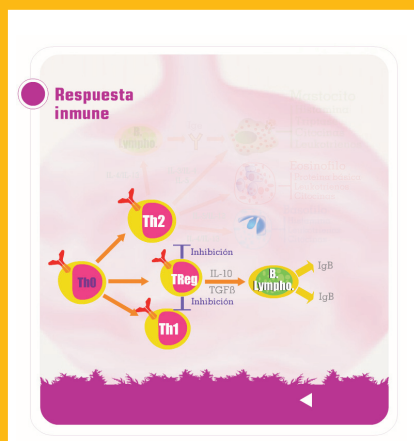
Los ganglios linfáticos submandibulares se comportan de manera diferente a los ganglios linfáticos inguinales, en el sentido de que los primeros inducen preferentemente una respuesta IgA. En algunos estudios clínicos con ITSL se ha podido comprobar un incremento en los niveles de IgA específica del alérgeno a lo largo de tratamiento. La IgA es la inmunoglobulina propia de las mucosas y no activa el complemento, por lo que tiene un escaso efecto inflamatorio.



Además, los ganglios linfáticos de drenaje de la mucosa oral constituyen un entorno que favorece las respuestas IgG. La elevación de la IgG, y en especial de la IgG4, es un hecho que se observa en muchos de los estudios realizados con inmunoterapia subcutánea y se ha involucrado en su mecanismo de acción. En este sentido, existen múltiples estudios de ITSL que demuestran que durante su administración se produce un incremento en los niveles de IgG4 específica de alérgeno. Algunos autores piensan que este anticuerpo podría antagonizar y “bloquear” la cascada inflamatoria alérgica inducida tras el reconocimiento del antígeno por la IgE, si bien este mecanismo no está completamente demostrado. De todos modos, algunos estudios han demostrado un descenso en el cociente IgE/IgG4 específicas.

Cada vez se dispone de más datos que apuntan que el mecanismo de acción de la ITSC y la ITSL podrían ser muy similares. Por una parte, en algunos estudios se ha observado una disminución de la respuesta proliferativa de las células T frente al alérgeno. También hay estudios que han comprobado un incremento en los niveles de INF- γ y una disminución en los niveles de IgE y de IL-4 e IL-13 a lo largo del tratamiento con ITSL. Por otro lado, hay datos que apuntan en la misma dirección de lo que sucede en el caso de la inmunoterapia subcutánea donde se ha demostrado un incremento de células T_{reg} productoras de IL-10 como muy probable mecanismo de acción de la misma.

Así, se ha demostrado que los pacientes con rinitis alérgica tratados con ITSL presentan un incremento en la producción de IL-10 cuando se les estimula con *Candida* o con PHA, a diferencia de los pacientes no tratados. Este dato sugiere, al menos indirectamente, la aparición de células T_{reg}. Más definitivo es la muy reciente demostración de que la ITSL induce la aparición de células T CD4⁺CD25⁺ con un incremento en la expresión de FoxP3 y de IL-10. Estas células son capaces de inhibir las respuestas proliferativas de las células T a través de la IL-10 y posiblemente a través de



otros mecanismos no completamente dilucidados. Además, en algún estudio se ha podido observar una correlación entre la expresión de mRNA para IL-10 y de mRNA para TGF-β en las PBMC de pacientes tratados con ITSL. Por su parte, la IL-10 es una citocina con una potente capacidad de suprimir la producción de IgE total y específica y de estimular la producción de IgG4.

La inmunoterapia tiene, además, efectos sobre las células inflamatorias y los mediadores implicados en las reacciones alérgicas. En líneas generales, la ITSL produce una reducción de los infiltrados inflamatorios tras la provocación con alérgeno, una disminución los niveles de proteína catiónica del eosinófilo o una disminución del número de estas células y de los neutrófilos en la mucosa conjuntival. A nivel más concreto, algunos estudios han demostrado que los individuos que reciben ITSL presentan una reducción de los niveles de eosinófilos y de neutrófilos en las fosas nasales tras la provocación con el alérgeno. Además, en algún estudio se ha observado que la ITSL produce una disminución de la expresión inducida por el alérgeno del mRNA para IL-5 en PBMC; en este sentido, la IL-5 es una citocina esencial en el desarrollo de los eosinófilos. Esto se traduce en una disminución de la inflamación local. Otra manera de evaluar esta disminución de la inflamación es a través de los mediadores de la inflamación. Así, se ha comprobado que la ITSL es capaz de reducir los niveles de proteína catiónica del eosinófilo a nivel local y sistémico y de triptasa mastocitaria y de reducir la expresión de moléculas de adherencia, como la ICAM-1, capaces de atraer células efectoras a los focos inflamatorios. Nuevamente esto supone una disminución de los infiltrados inflamatorios.

Citas bibliográficas: 13-46