

EDITORIAL

ASMA: ¿CAMBIARÁ LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA?

En la actualidad se vislumbran nuevas perspectivas para el tratamiento del paciente asmático, después de muchos años en que la asistencia a estos enfermos se ha basado, de una parte en la resolución de las crisis de disnea y como tratamiento básico con pocas variaciones lo largo de los años, ha consistido en la prevención de las crisis por las cromonas o el ketotifeno, la reducción de la inflamación por los corticoides, primero por vía oral y en la actualidad preferentemente por vía inhalatoria, el mantenimiento de la permeabilidad bronquial, antes por las xantinas de eliminación lenta y ahora mediante beta-agonistas de acción prolongada, todo ello con la finalidad de combatir la base patogénica de la enfermedad, es decir la inflamación. De otra parte, el tratamiento etiológico del asma de causa alérgica se basa en la inmunoterapia, cuya finalidad es reducir la sensibilidad a los alergenos responsables del proceso, a lo que contribuye la adopción de medidas de control ambiental para reducir los alergenos del hogar.

La eficacia de los tratamientos actuales es indiscutible, habiéndose conseguido mejorar el pronóstico a largo plazo y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo el tratamiento prolongado con corticoides no está exento de problemas, incluido el incumplimiento de las pautas prescritas. Por ello, hay que reconocer que lo ideal sería que en lugar de combatir la inflamación, se pudiese evitar que la reacción se establezca de forma permanente, con la consiguiente remodelación bronquial.

El conocimiento cada vez más amplio de la patogenia de la reacción asmática, es decir, los elementos cito-químicos que intervienen en la producción de la inflamación, está dando lugar a una nueva estrategia para combatir la enfermedad, al tratar de impedir el progreso de las distintas fases de la cadena de elementos que participan en la reacción alérgica.

Los antileucotrienos han sido los primeros medicamentos diseñados basados en esos conocimientos, al tratar de impedir la acción de los distintos leucotrienos, ya sea desde el principio de la cadena metabólica del ácido araquidónico, con un inhibidor de la 5-lipoxygenasa (5-LO), como es el zileutón, o en una fase posterior, frente a los cisteinil-leucotrienos, con productos como el montelukast o el zafirlukast.

El eosinófilo es la célula que mejor identifica la inflamación alérgica, por lo que es un claro objetivo de la futura terapéutica antiasmática y de otras enfermedades de la misma naturaleza. La IL-5 procedente principalmente de los linfocitos Th2, es la interleucina clave para la maduración de los eosinófilos en la médula ósea, la activación de los mismos (eosinó-

nófilos hipodensos) y el transporte (quimiotaxis) al lugar de la reacción. Si se consigue anular la producción o la actividad de la IL-5 se podrá evitar la reacción inflamatoria. Se dispone ya de anticuerpos monoclonales anti-IL5 (*mAb-IL-5*), en fase de ensayo clínico, aunque por ahora los resultados no son satisfactorios, a pesar de que se consigue reducir la maduración medular de la célula, el contenido sanguíneo y en mucosa bronquial, ya que no parece que la administración del anticuerpo influya decididamente en el control del asma¹⁻³.

Están en experimentación otros intentos de controlar la maduración y acopio de eosinófilos en la mucosa bronquial, (anti receptor CCR-3 del eosinófilo, nonactina, inhibidor del gen de transcripción OM-01). Entre ellos, el más esperanzador podría ser la administración por vía inhalatoria de galectina-3, si se confirman los resultados de un estudio llevado a cabo por investigadores españoles⁴. La galectina-3 (Gal-3) es una proteína que se une a la IgE y regula la expresión del gen de la IL-5 en diferentes tipos de células, a través del receptor CD32 (Fc γ RII). El trabajo se ha realizado con ratas Brown-Norwey, cepa con características inmunológicas y clínicas equivalentes a las de los asmáticos: inflamación eosinofílica, IgE sérica elevada, hiperreactividad bronquial, citocinas Th2. La instilación endotraqueal del plás-mido-Gal-3 (pGal-3) a ratas previamente sensibilizadas con ovoalbúmina, mejoró el infiltrado celular inflamatorio, redujo el contenido de eosinófilos y linfocitos T en el lavado broncoalveolar (BAL) y consiguió una intensa inhibición de IL-5 mRNA pulmonar. El efecto se mantuvo al menos hasta treinta días después de la instilación. Siendo de fácil administración, económico y al parecer sin efectos colaterales, los autores son optimistas por la posible aplicación en clínica humana, aunque falta un largo camino por recorrer.

Además de la IL-5 otras citocinas intervienen en la reacción asmática, por lo que también se investiga la posibilidad de inhibirlas mediante anticuerpos específicos⁵. La inhibición de la más destacada, la IL-4, que activa los linfocitos B productores de IgE, es objeto de estudio especial. Igual que con otras anti-citocinas en estudio (IL-13, IL-9, IL-1, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α) todavía no se han conseguido los resultados apetecidos^{6,7}.

El comienzo de la enfermedad alérgica en personas predispuestas, se debe a la producción de anticuerpos IgE específicos frente a los alergenos. La predisposición atópica se caracteriza por el predominio de la activación de los linfocitos hacia la clase Th2, de la que proceden las diversas citocinas antes citadas, algunas de las cuales (IL-4, IL-13) activan los linfocitos B productores de IgE⁸. La IgE se une a los mastocitos por el receptor de alta afinidad (Fc ϵ RI) y tras un nuevo contacto con el alergeno se produce primero la liberación de mediadores de la reacción asmática presentes en los granos de la célula (histamina, triptasa) y luego los leucotrienos, elementos todos en distinto modo, responsables de la obstrucción bronquial.

La inmunoterapia convencional por vía subcutánea consigue modular el equilibrio entre los linfocitos Th1/Th2, por lo que disminuye la producción de IgE y, en definitiva, se redu-

ce la sensibilización a los alergenos utilizados y se evitan nuevas sensibilizaciones^{9,10}. Con objeto de mejorar la eficacia y evitar reacciones secundarias, hay en perspectiva diversas estrategias. La aplicación de la tecnología ADN recombinante a la caracterización de los alergenos ha permitido la clonación de proteínas procedentes de diversos alergenos (epítopos). Desde hace años se viene investigando esta posible variante de la inmunoterapia y es probable que pronto estén disponibles los alergenos recombinantes como alternativa a los extractos alergénicos actuales, con la ventaja de utilizar antígenos específicos, mejorando la eficacia con menor riesgo de reacciones adversas^{11,12}.

Más recientemente otra posible modalidad de inmunoterapia está en estudio, basada en la acción inmunoestimuladora del oligodeoxinucleótido (ISS-ODN) que conjugado con un alergeno (AIC) tiene una notable actividad inmunogénica siendo poco alergénica, como demuestran las experiencias en ratones previamente sensibilizados, comprobándose mayor producción de citocinas procedente de linfocitos Th1 que de los Th2, efecto que se ha comprobado que se mantiene al menos durante un año¹³⁻¹⁵.

Una contraindicación formal de la inmunoterapia es el asma grave, gravedad que con frecuencia se debe a la polisensibilización, con aumento excesivo de IgE sérica. Como alternativa se han obtenido buenos resultados con un anticuerpo anti-IgE recombinante humanizado, el omalizumab, con el que se consigue disminuir el nivel sérico de IgE, así como la incidencia y la intensidad de episodios de disnea, reduciéndose también el consumo de medicamentos. También es eficaz en el tratamiento de la rinitis alérgica, habiéndose constatado que puede prevenir la aparición de asma^{16,17}. Los inconvenientes son las vías de administración, endovenosa o subcutánea y que las dosis deben repetirse por tiempo indefinido, cada dos semanas por término medio. Una contraindicación son los niveles muy altos de IgE por el riesgo de producir inmunocomplejos.

Tras esta revisión, no exhaustiva, del estado actual de la investigación, hay que concluir que nos enfrentamos a una nueva estrategia, a medio plazo, para tratamiento del asma y otras enfermedades de causa alérgica.

F. Muñoz-López

BIBLIOGRAFÍA

1. Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, Burman J, Hamid Q, Robinson DS, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induce bone marrow eosinophil maturational arrest and decrease eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:714-9.
2. Leckie PJ, Brincke A, Khan J. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2.144-4.

3. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain as anti-Interleukin-5 partially depletes numbers in asthmatic airway. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:199-204.
4. Del Pozo V, Rojo M, Rubio ML, Cortegano I, Cardaba B, Gallardo S et al. Gene therapy with galerctin-3 inhibits bronchial obstruction and inflammation in antigen-challenged rats through interleukin-5 gen down-regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:732-7.
5. Debets R, Savelkoul HFJ. Cytokine antagonists and their potential therapeutic use. *Immun Today* 1994;15:455-8.
6. Barnes PJ. Cytokine modulators as novel therapies for airway disease. *Eur Resp J* 2001;18 (Suppl 34):67s-77s.
7. Barnes JP. Cytokine-directed therapies in asthma. *Allerg Intern* 2003;52:53.
8. Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:399-408.
9. Kowalski ML, Jutel M. Mechanisms of specific immunotherapy of allergic diseases. *Allergy* 1998;53:485-92.
10. Akdis CA, Blazer K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000;55:522-30.
11. Mohapatra SS, Nicodemus CF, Schou C, Valenta R. Recombinant allergens and epitopes. *ACI News* 1994;6:45-8.
12. Chapman MD, Smith AM, Vailes LD, Arruda LK, Dhanaraj V, Pomés A. Recombinant allergens for diagnosis and therapy of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:409-18.
13. Tighe H, Takabayashi K, Schwartz D. Conjugation of protein to immunostimulatory DNA results in a rapid, long-lasting and potent induction of cell-mediated and humoral immunity. *Eur J Immunol* 2000;30:1939-47.
14. Horner AA, Tacabayashi K, Zubeldia JM, Raz E. Immunostimulatory DNA-based therapeutics for experimental and clinical allergy. *Allergy* 2000;57(Suppl 72):24-9.
15. Horner AA, Takabayashi K, Beck L, Sharma B, Zubeldia JM, Baird S et al. Optimized conjugation ratios lead to allergen immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugates with retained immunogenicity and minimal anaphylactogenicity. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:413-20.
16. Hamelmann E, Rolinck-Werninghaus C, Wahn U. From IgE to anti-IgE: Where do we stand? *Allergy* 2002; 57:983-94.
17. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary, Fowler-Taylor A, Cioppa GD. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.