



Allergologia et immunopathologia

www.elsevier.es/ai



SESIÓN ESPECIAL: CIEN AÑOS DE INMUNOTERAPIA (MODERADORA: ANA MARTÍNEZ-CAÑAVATE BURGOS)

Mecanismos de acción de la inmunoterapia

M. Álvaro

Sección de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Comité de Inmunoterapia de la Sociedad Española de Alergia e Inmunología Clínica Pediátricas

Objetivos

1. Descripción de la inflamación alérgica.
2. Comprensión de los cambios celulares precoces que acontecen tras el inicio de la inmunoterapia específica (ITE).
3. Exposición de los mecanismos a través de los cuales las células T reguladoras (Treg) inducen tolerancia, inhibiendo la respuesta Th2.
4. Comprensión del papel de la IL-10 y del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β).
5. Exposición de los cambios que tienen lugar en los anticuerpos IgE, IgG e IgA específicos para el alérgeno.
6. Descripción de la supresión de las células efectoras y de las respuestas inflamatorias durante la ITE.

Introducción

El tratamiento de las enfermedades alérgicas comprende la evitación del alérgeno y el uso de farmacoterapia no específica entre la que se encuentran los antihistamínicos, los corticosteroides, los antileucotrienos y los beta-2 agonistas. Aunque estas medidas son efectivas para el control de los síntomas, también pueden dar efectos secundarios si se usan por largos períodos de tiempo.

En pacientes en los que se demuestre y documente que los síntomas aparecen con la exposición a alérgenos específicos, debe indicarse el tratamiento con ITE. Esta terapéutica modula selectivamente la respuesta inmune alérgeno-específica y es potencialmente curativa.

La ITE implica la administración de dosis crecientes del alérgeno, con el propósito de inducir cambios inmunológicos protectores. En la actualidad es el único tratamiento que altera la respuesta inmune anormal que causa la enfermedad alérgica. Es la única arma curativa para las enfermedades con mecanismo de hipersensibilidad tipo 1¹.

La ITE proporciona beneficios clínicos a largo plazo entre los que se encuentran la remisión de la enfermedad², la prevención de nuevas sensibilizaciones² y la reducción de la progresión de rinitis a asma².

Desde que se inició el uso de la ITE a principios del siglo XX, se han publicado muchos ensayos clínicos. Estos estudios han hecho que la ITE sea un tratamiento basado en la evidencia con el descubrimiento de algunos de sus mecanismos de acción³.

Inflamación alérgica

En individuos susceptibles, con la exposición previa a un alérgeno, se generan anticuerpos IgE específicos. Estos anticuerpos se unen a receptores de alta afinidad en los basófilos sanguíneos y en los mastocitos de las mucosas. Cuando se produce la reexposición al antígeno específico, puede producirse una respuesta bifásica⁴. Hay una fase precoz (pico 15-30 min tras la exposición al alérgeno) con la liberación de mediadores por parte de los mastocitos locales y de los basófilos circulantes. Estos mediadores incluyen histamina, kininas, prostaglandina D2, citocinas, quimiocinas y leucotrienos. Su función es estimular la llegada de otras células inflamatorias que incluyen eosinófilos, linfocitos T y basófi-

los adicionales que liberan mediadores inflamatorios específicos (se trata ya de la fase tardía que acontece 6-12 h tras la exposición al alérgeno).

La mayoría de los alérgenos que se ponen en contacto con la mucosa respiratoria son rechazados por la barrera física². Algunos penetran a través del epitelio y son capturados por células dendríticas inmaduras. En individuos sanos este evento resulta en una inducción de tolerancia⁵. En atópicos, este encuentro inicial resulta en el cambio de células T en células Th2.

En el epitelio respiratorio, el alérgeno es captado por la célula presentadora de antígeno, principalmente células dendríticas (CD). En individuos alérgicos, la IgE específica unida a receptores Fc de baja afinidad de la CD juega un papel facilitando la captación del antígeno⁴. Esta CD cargada con el alérgeno llega al ganglio linfático, donde lo presenta a las células T con receptores alérgeno-específicos. Se activa entonces la liberación de citocinas, que facilitan la activación de las células B y diferenciación a células plasmáticas productoras de anticuerpos⁴. La cronificación de la enfermedad alérgica depende de los linfocitos Th2 CD4+ y su producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que estimulan la producción de IgE, la llegada de células inflamatorias al foco, activándolas y aumentando la producción de moco. Otras citocinas identificadas recientemente que también colaboran en la inflamación alérgica son IL-25, IL-31 e IL-33⁶.

Efectos de la inmunoterapia específica en la inflamación alérgica

La ITE inhibe la respuesta alérgica tardía con reducciones significativas en el número de eosinófilos, basófilos y neutrófilos⁷. Después de iniciarse la IT hay una reducción en los mediadores inflamatorios en el lugar de la exposición al antígeno⁸. Se han llevado a cabo muchos estudios examinando los cambios en los parámetros inmunológicos que acompañan a la ITE clínicamente efectiva⁹, pero todavía faltan por ser demostrados varios de los mecanismos implicados en la eficacia de la ITE.

Cambios celulares precoces

Desde el inicio de la ITE (a veces tras la primera inyección), es evidenciable la disminución de la actividad de los basófilos y de los mastocitos para degranularse y producir anafilaxia, aunque el mecanismo implicado es todavía desconocido¹⁰. Esta modificación y/o supresión en la actividad de dichas células, que implica desensibilización precoz, puede estar también influenciada por cambios en otros parámetros inmunológicos, como es la aparición de las células T reguladoras (Treg) alérgeno específicas y por los niveles disminuidos de IgE específica¹¹.

Células Treg y tolerancia periférica de células T a alérgenos

La inducción de un estado de tolerancia en las células T periféricas representa un paso esencial en la ITE. Dicha tolerancia de células T periféricas se caracteriza principalmente por la generación de células Treg alérgeno-específicas¹² y su producción de IL-10 y TGF-β¹³.

Hay tipos diferenciados de células Treg con distintos fenotipos y mecanismos de acción. Por un lado están las células Treg CD4+CD25+, que se originan en el timo y están presentes de forma natural. Otros subtipos, como los Tr1 y Th3, pueden ser inducidos por distintos estímulos¹⁴.

Las células Treg contribuyen al control de las respuestas inmunológicas alérgeno-específicas mediante la supresión de las células presentadoras de antígeno que mantienen la generación de células T efectoras, la supresión de células Th1 y Th2, la supresión de IgE alérgeno-específica y la inducción de IgG4, la supresión de mastocitos, basófilos y eosinófilos, y la interacción con las células del tejido lesionado y el *remodeling*¹⁴.

Papel de la IL-10 y el TGF-β

La IL-10 es una citocina inmunosupresora potente implicada en la tolerancia y su mantenimiento. Es capaz de reducir la liberación de citocinas proinflamatorias de los mastocitos, eosinófilos y células T. Induce tolerancia en las células T mediante el bloqueo de la señal coestimuladora B7/CD28¹⁵. Induce la producción de IgG4 específica e inhibe la de IgE específica. Inhibe la maduración de las células dendríticas.

TGF-β inhibe la producción de IgE específica e induce la de IgA específica. Interviene en la supresión de los linfocitos Th1 y Th2 y disminuye los receptores IgE de alta afinidad en las células de Langerhans¹⁶.

La producción precoz (pocos días tras iniciar ITE) de IL-10 y los niveles mantenidos de TGF-β (más allá de un año tras ITE) se correlacionan con el éxito de la ITE¹⁷.

Modulación de las respuestas IgE e IgG específicas durante la ITE

La ITE induce cambios en varios tipos de anticuerpos alérgeno-específicos:

1. Cambios en la IgE: los niveles de IgE específicos se elevan inicialmente, disminuyendo posteriormente en algunos pacientes, pero estos cambios no se correlacionan con la respuesta clínica¹⁸.
2. Cambios en la IgG: habitualmente aumenta la IgG específica, pudiendo persistir elevada durante años tras finalizada la ITE. Estos cambios tampoco se correlacionan con la mejoría de los síntomas, pero si no existe elevación en sus niveles, tampoco habrá respuesta clínica positiva¹⁹.
3. Cambios en la IgG4: los niveles de dicho anticuerpo específico se elevan con la ITE. Estos anticuerpos bloquean la liberación de mediadores por parte de mastocitos y basófilos y son denominados anticuerpos bloqueantes. Compiten por el alérgeno con la IgE unida al mastocito²⁰. Tampoco la medida en los niveles de IgG4 se correlaciona exactamente con el beneficio clínico.
4. Cambios en la IgA: con la ITE se produce un aumento en los anticuerpos IgA específicos tanto a nivel secreccional como sérico. El isotipo IgA2 podría actuar como anticuerpo bloqueante en las superficies mucosas²¹. Se necesitan más estudios para confirmar la acción protectora de estos anticuerpos tras la ITE.

Supresión de las células efectoras y de las respuestas inflamatorias

Los mecanismos implicados en la respuesta tardía son distintos e implican la llegada, activación y persistencia de eosinófilos y células T activadas al foco de inflamación alérgica⁹. La ITE se asocia con la reducción no solo de la respuesta inmediata tras la provocación con el alérgeno, sino también de la respuesta tardía. También, tras ITE, la hiperreactividad no específica en el foco de inflamación disminuye y se relaciona con la mejoría clínica.

Inmunoterapia sublingual (ITSL)

Se ha demostrado que la ITSL es un tratamiento seguro y efectivo. Debe hacerse con dosis altas y durante un tiempo suficientemente largo²².

Durante la ITSL el alérgeno es capturado, en la mucosa bucal, por las células dendríticas. Estas células maduran y emigran a los ganglios linfáticos cercanos, donde presentan el alérgeno a las células T con la posterior producción de anticuerpos IgG bloqueantes y la inducción de linfocitos Treg²³. Hay entonces un redireccionamiento de las respuestas de la inmunidad innata y específica mediante un cambio en la clase de células B y una inhibición de la inflamación Th2²⁴.

Existe una importante diferencia entre las células de Langerhans de la mucosa bucal y las cutáneas²⁵. Las de la mucosa bucal tienen alta expresión de Fc de la IgE, complejo mayor de histocompatibilidad clase I y II, así como moléculas coestimuladoras. Tienen una función específica en el sistema regional inmune de la mucosa oral²⁶.

La evidencia actual sugiere que la ITE subcutánea y la ITSL comparten un mecanismo de acción común, con inducción de cambios a nivel de los linfocitos B que se mantienen a largo plazo. Algunos de los mecanismos que parecen estar implicados en la acción de la ITSL no han sido claramente demostrados hasta la actualidad.

Bibliografía

1. Akdis M, Cezmi A, Akdis A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:780-9.
2. James LK, Durham SR. Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1074-88.
3. Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respi Med*. 2009;103:800-12.
4. Rolland JM, Gardner LM, O'hehir RE. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacol Ther*. 2009;121:273-84.
5. Van Tongeren J, Reinartz SM, Fokkens WJ, de Long EG, van Drunen CM. Interactions between epithelial cells and dendritic cells in airway immune responses: lessons from allergic airway disease. *Allergy*. 2008;63:1124-35. Review.
6. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:18-27.
7. Benjaponpitak S, Oro A, Maguire P, et al. The kinetics of change in cytokine production by CD4 Tcells during conventional allergen immunotherapy. *J. Allergy Clin Immunol*. 1999;103:468-75.
8. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1025-34.
9. Larche M, Akdis C, Valenta R. Immunological mechanisms of allergen specific immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2006;6:761-71.
10. Plewko H, Wosinska K, Arvidsson M, Bjorkander J, Skov PS, Hakansson L, et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;141:346-53.
11. Bussman C, Xia J, Allam JP, Maintz L, Bieber T, Novak N. Early markers for protective mechanisms during rush venom immunotherapy. *Allergy*. 2010;65:1558-65.
12. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebscher-Casaulta C, Wrzyszcz M, Blaser K, et al. IL-10 and TGF-β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. *Eur J Immunol*. 2003;33:1205-14.
13. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:1255-61.
14. Akdis M, Blaser K, Akdis A. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:961-9.
15. Savolainen J, Laaksonen K, Rantio-Lehtimaki A, Terho EO. Increased expression of allergen induced in vitro interleukin-10 and interleukin-18 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of allergic rhinitis patients after specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:413-9.
16. Taylor A, Verhagen J, Blaser K, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immune suppression by interleukin-10 and transforming growth factor-beta: the role of T regulatory cells. *Immunology*. 2006;117:433-42.
17. Blaser K, Akdis CA. Interleukin-10, T regulatory cells and specific allergy treatment. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:328-31.
18. Van Ree R, Van Leeuwen WA, Dieges PH, Van Wijk RG, De Jong N, Brewczynski PZ, et al. Measurement of IgE antibodies against purified grass pollen allergens (Lol p 1,2 and 5) during immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:68-74.
19. Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:313-8.
20. Aalberse RC, Stapel SO, Shuurman J, Rispens T. Immunoglobulin IgG4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:469.
21. Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, Wilcock LK, Detry B, Walker SM, et al. Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF-β expression. *J Immunol*. 2007;178:4658-66.
22. Wahn U, Malling HJ, Kleine-Tebe J. Sublingual immunotherapy in children - ready for prime time? *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:559-63.
23. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61:151-65.
24. Scadding aG, Durham S. Mechanisms of sublingual immunotherapy. *Journal of Asthma*. 2009;46:322-34.
25. Akdis CA, Balan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61 Suppl 81:11-4.
26. Allam JP, Novak N, Fusch C, Asen S, Berge S, Appel T, et al. Characterization of dendritic cells from human oral mucosa: a new Langerhans' cell type with high constitutive FcepsilonR_I expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:141-8.