

## ● ESTUDIAN LA ALERGENICIDAD DE LOS ALIMENTOS MODIFICADOS GENÉTICAMENTE

Londres, Reino Unido

**Las consecuencias de la manipulación genética en relación con la industria alimentaria, la alergia a alimentos y el tratamiento de enfermedades alérgicas son múltiples. Los autores comentan los aspectos esenciales de esta nueva etapa de la biotecnología.**

**Clinical and Experimental Allergy 32:1131-1143, 2002**

### **Autores:**

Lack G, Chapman M, Kalsheker N y colaboradores

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Department of Paediatric Allergy & Immunology, St Mary's Hospital, Londres, Reino Unido

### **Título original:**

[Report on the Potencial Allergenicity of Genetically Modified Organisms and their Products]

### **Título en castellano:**

Comunicación sobre la Potencial Alergenicidad de los Organismos Modificados Genéticamente y sus Productos

---

### **Introducción**

La manipulación genética de las cosechas es una extensión del objetivo de la agricultura tradicional. Las nuevas variedades de granos crecen más fácilmente, son más resistentes a las plagas y tienen mejores propiedades nutritivas y de sabor.

Tradicionalmente, el procedimiento se basaba en la hibridación, proceso en el cual se intercambia una amplia cantidad de información genética y cuyo resultado es impredecible. En cambio, la ingeniería genética permite la incorporación de un único gen conocido, con lo cual la evolución es, en gran parte, anticipable. Asimismo, la manipulación genética permite eliminar la expresión de un determinado gen.

Además de las importantes consecuencias socioeconómicas, la introducción de alimentos modificados genéticamente (MG) tiene una elevada trascendencia en salud pública y en medicina. Por ejemplo, es posible aumentar la síntesis de precursores de la vitamina A en el arroz, con lo cual se reduciría notablemente la deficiencia vitamínica en ciertas poblaciones. También existe la posibilidad de generar alimentos hipoalérgicos, con lo que se mejoraría considerablemente la calidad de vida de los individuos con alergia alimentaria.

A pesar de estas ventajas existe preocupación por los posibles efectos adversos de los organismos modificados genéticamente (OMG) sobre la salud y el medio ambiente. Particularmente, la transferencia de la resistencia a los antibióticos, la toxicidad y la alergenidad son puntos que deberán investigarse meticulosamente, señalan los expertos.

### **Metodología de la MG**

La inserción de un gen específico mediante un vector bacteriano, la impregnación microbalística, la formación de poros y la neutralización genética, el reemplazo de un gen y la recombinación son los principales abordajes para conseguir OMG.

En el primer caso, habitualmente se utiliza *Agrobacterium tumefaciens*, presente naturalmente en el suelo y con capacidad de infectar diversas plantas. Sin embargo, aun bajo condiciones estrictamente controladas, la eficacia de la incorporación de un gen en las plantas puede ser baja y, en el proceso final, es necesario separar aquellas que no son portadoras del nuevo gen.

**Alergia mediada por IgE** En las últimas décadas se presenció un notable incremento en la prevalencia de patologías alérgicas, como rinitis, asma y dermatitis. Se estima que un 1% a un 2% de la población adulta y un número aun más alto de niños tienen alergia a alimentos.

En el Reino Unido, uno de cada 200 individuos tiene alergia al maní.

La sensibilización (inducción de un fenotipo inmune colaborador Th2 y la producción de IgE específica para alérgenos de alimentos) es prerequisite para la expresión clínica de la alergia a alimentos. Sin embargo, la distinción entre sensibilización y clínica es crítica y hace surgir consideraciones importantes en relación con la alergenicidad potencial de los OMG.

Los alérgenos de alimentos causan síntomas orales y gastrointestinales luego de su ingesta, mientras que los aeroalérgenos ocasionan síntomas respiratorios. No obstante, la división es bastante artificial: los alérgenos de alimentos pueden transformarse en aeroalérgenos y estos últimos pueden comportarse como alérgenos alimentarios. Más aun, los alérgenos de alimentos pueden ser causa de síntomas orales y gastrointestinales, cutáneos y respiratorios según la vía de exposición.

Existe importante reactividad cruzada entre los aeroalérgenos y los alérgenos de alimentos. Así, un sujeto alérgico al polen del abedul también experimenta alergia a avellanas, manzana, durazno, papa, zanahoria, apio y kiwi.

Además, los alérgenos de alimentos presentan problemas especiales relacionados con sus características fisicoquímicas y con la forma en que se los consume. Algunos alérgenos comunes son ampliamente utilizados en la industria alimentaria y cantidades ínfimas presentes en un alimento procesado pueden ser causa de síntomas graves.

El patrón alimentario de una comunidad también es importante. Por ejemplo, el arroz se utiliza habitualmente en dietas hipoalérgicas en Europa y Norteamérica mientras que en Japón representa un verdadero problema; se han identificado alérgenos mayores del arroz con capacidad de exacerbar el eccema.

El incremento en la prevalencia de alergia alimentaria ocurrió antes de la introducción de alimentos MG en el mercado.

La mayor exposición, la ruta y la dosis de los alérgenos son hechos que influyen en la sensibilización. Llamativamente se ha visto que, en niños, la mayor parte de las reacciones alérgicas al huevo y al maní ocurren luego de la primera exposición conocida a estos alimentos, lo cual sugiere sensibilización por exposición *in utero* a bajas dosis.

Ciertas condiciones ambientales influyen decisivamente en la prevalencia de alergia. Por ejemplo, en Barcelona se han registrado epidemias de asma en los trabajadores que descargan los silos de soja. Otro ejemplo está representado por el asma de los panaderos, por sensibilización al polvo de cereales o a la amilasa.

#### **Potencial alérgico de los granos MG**

En 1996 se describió cómo la albúmina de la nuez brasileña -un alérgeno mayor- había sido transferida a la soja transgénica. Las consecuencias fueron de tal magnitud que la *Hibrid Internacional*, compañía que desarrolló el producto, decidió no comercializarla.

Este hecho particular pone de manifiesto la importancia alérgica que pueden tener los alimentos MG. La proteína de la soja se usa en una gran variedad de alimentos, con lo cual es muy difícil evitar su exposición. En forma opuesta, la manipulación genética también tiene ventajas potenciales, ya que puede contribuir con la eliminación de ciertos alérgenos.

### **Metodología tradicional e ingeniería genética**

La manipulación genética de los alimentos es una forma más segura y precisa de inducir cambios genéticos determinados. Los métodos tradicionales involucran la transferencia de cientos de genes y la creación de nuevas proteínas. El entrecruzamiento salvaje se ha utilizado ampliamente con el trigo, esencialmente con la finalidad de obtener variedades más resistentes a hongos patógenos. Este y otros procedimientos (irradiación gamma para generar distintos tipos de cebada) pueden generar cambios más importantes que la MG en la expresión de las proteínas, su conformación y su alergenicidad.

Aunque se conoce la secuencia de aminoácidos de la mayoría de los alérgenos, la estructura tridimensional es casi totalmente desconocida. Sin embargo, puede modificarse considerablemente mediante procesos utilizados en la industria alimentaria, como la desnaturalización térmica, la acidificación y la fermentación. El calor habitualmente reduce la alergenicidad al alterar epítopos conformacionales pero también puede crear nuevos epítopos al desdoblarse la proteína. Además, rara vez las proteínas de los alimentos se tratan en forma aislada y en las mezclas pueden ocurrir interacciones potencialmente importantes.

### **Evaluación de la seguridad de los alimentos MG**

Históricamente, la alergia no ha sido una preocupación mayor en la industria de los alimentos, focalizada particularmente en el valor nutritivo, el riesgo de infección y los aspectos toxicológicos. Sin embargo, en los últimos años, el número creciente de casos de anafilaxia por alimentos obligó a la industria a la identificación de los componentes de los alimentos y a su comunicación al público. Los OMG representan una nueva situación y deberán desarrollarse mecanismos de seguridad para evitar nuevos problemas. Según la Organización Mundial de la Salud se debe asegurar que los alimentos MG no sean perjudiciales para el consumidor; el control incluye la aplicación de los principios de equivalencia sustancial de los alimentos y sus componentes derivados de la biotecnología. Esto significa que si un nuevo alimento es sustancialmente equivalente a uno ya existente puede ser tratado de la misma manera en términos de seguridad. Sin embargo, la extrapolación de este principio a la alergenicidad es bastante compleja. Es imposible predecir la inmunogenicidad de productos transgénicos, fenómeno que sólo puede conocerse luego de meses de exposición y de la observación de las consecuencias en amplios estudios epidemiológicos.

No existe un peso molecular preciso por encima del cual las proteínas sean alérgicas. En cambio, parece haber un umbral mínimo cercano a los 1200 y 1600 Da. Debido a que es necesario el entrecruzamiento de dos moléculas de IgE en la superficie del mastocito para inducir la desgranulación celular, el peso molecular crítico sería de unos 3500 Da. No obstante, en la práctica, la mayoría de los alérgenos de los alimentos tienen un peso molecular superior a los 10000 Da.

No existen reglas definidas de alergenicidad y sólo puede sospecharse la propiedad alérgica en función de la presencia o de la ausencia de ciertas características.

Aunque la mayoría de los alérgenos de alimentos son estables al calor y al pH existen notables excepciones. Los cambios de temperatura pueden reducir la alergenicidad de un número importante de frutas y verduras. Muchos alérgenos de alimentos son glicoproteínas y la glucosilación es una modificación postraslacional que puede contribuir con la alergenicidad. Los carbohidratos pueden aumentar las propiedades antigénicas al aumentar la solubilidad, la estabilidad térmica y la resistencia a la degradación proteica.

No existe un patrón preciso de secuencia de aminoácidos que se asocie directamente con la alergenicidad, y las proteínas alérgicas no tienen una estructura primaria que permita distinguir las de las que no lo son. Los epítopos conformacionales inductores de una reacción inmunológica no son predecibles mediante el conocimiento de la secuencia de aminoácidos. Sin embargo, los epítopos que estimulan los linfocitos T son lineales y un mejor conocimiento de la secuencia de aminoácidos seguramente aumentará el poder predictivo de alergenicidad.

Habitualmente las proteínas alérgicas se expresan en gran cantidad pero también puede ocurrir lo opuesto. Por ejemplo, el alérgeno mayor del bacalao, *Gad c I*, sólo se expresa en una baja concentración.

En este contexto, se sugiere un abordaje gradual para determinar la seguridad de los alimentos MG. Esencialmente, la secuencia génica de cualquier fuente debe compararse con la de alérgenos conocidos y registrados en una base de datos. Además, cada alimento debería ser evaluado en pruebas cutáneas en individuos alérgicos así como *in vitro* con el suero de personas con alergia conocida y precisa. Mediante este abordaje parece asegurarse más del 99.9% y del 95% de probabilidad de detección de un alérgeno mayor y de uno menor, respectivamente.

No obstante, en el caso de los alimentos alérgicos menos comunes y de los alimentos provenientes de una fuente sin antecedentes de alergia, el proceso es más difícil.

### **Consideraciones especiales**

Los alérgenos pueden ser transportados por la placenta y también se los encuentra en la leche materna. Por ello no tiene sentido imponer una restricción de productos con MG sólo en las fórmulas para lactantes. En caso de que los OMG sean capaces de causar alergia, es esperable que el fenómeno se observe desde la niñez.

La modificación genética puede, potencialmente, afectar las características de polinización y esto podría traducirse en una mayor prevalencia de asma y rinitis. Sin embargo, el riesgo no parece ser sustancialmente más alto que el que existe con los mecanismos tradicionales de entrecruzamiento entre especies.

Finalmente, agregan los autores, la aplicación de la tecnología molecular a la inmunoterapia es posible que genere cambios revolucionarios en el tratamiento de las alergias.

En caso de que se produzcan realmente alimentos hipoalérgicos, deberán crearse los procedimientos regulatorios y de legislación necesarios para brindar protección a la población

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuáles son las consecuencias potenciales de los alimentos modificados genéticamente?**

- A. Reducción de la alergenidad.*
- B. Mayor alergenidad.*
- C. Mayor poder nutritivo.*
- D. Todas ellas*

[Respuesta Correcta](#)

## **ANALIZAN ASPECTOS INMUNOLOGICOS EN LAS COMPLICACIONES HEPATICAS DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS DEL INTESTINO**

Birmingham, Reino Unido

**Aunque la colangitis esclerosante primaria generalmente afecta a pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino, aún no se conocen los mecanismos inmunológicos de esta interacción. Los autores comentan algunos de los descubrimientos más recientes, de indudable valor terapéutico futuro.**  
**The Lancet 359:150-157, 2002**

**Autores:**

Grant AJ, Lalor PF, Salmi M y colaboradores

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Liver Research Laboratories, University of Birmingham Institute of Clinical Science, MRC Centre for Immune Regulation, Queen Elizabeth Hospital, Edgbaston, Birmingham, Reino Unido

**Título original:**

[Homing of Mucosal Lymphocytes to the Liver in the Pathogenesis of Hepatic Complications of Inflammatory Bowel Disease]

**Título en castellano:**

Reclutamiento Hepático de Linfocitos de la Mucosa en la Patogenia de las Complicaciones Hepáticas de la Enfermedad Inflamatoria del Intestino

**Introducción**

Los pacientes con enfermedades inflamatorias del intestino (EII) presentan mayor predisposición al desarrollo de trastornos extraintestinales; los cuales, por ejemplo, afectan ojos, articulaciones, piel e hígado. Las manifestaciones extraintestinales pueden clasificarse según sean paralelas a la EII activa -eritema nudoso y uveítis anterior-; o según presenten un curso crónico independiente de la patología intestinal, como ocurre con la espondilitis anquilosante y la colangitis esclerosante primaria. Esta última entidad puede aparecer años después de realizada la colectomía. A la inversa, la EII puede aparecer por primera vez en pacientes sometidos a trasplante de hígado por colangitis esclerosante primaria.

Aunque se han postulado múltiples factores ambientales y genéticos en el desarrollo de las EII, pocos ayudan a explicar las asociaciones patológicas señaladas. No obstante, cualquiera sea el estímulo, la vía común final es la infiltración intestinal por células inflamatorias. En la colitis ulcerosa (CU) y en la enfermedad de Crohn (EC), el infiltrado está constituido por linfocitos y neutrófilos aunque con patrones distintos. De esta manera, en la EC las células involucradas corresponden a linfocitos colaboradores (Th) 1 asociados con la generación de los típicos granulomas. En cambio, en la CU la infiltración se limita al colon y da lugar a la formación de abscesos en las criptas. La infiltración linfocitaria también es un hallazgo patognomónico de las alteraciones extraintestinales. Los linfocitos en el tracto portal se asocian con daño de los canalículos biliares en la colangitis esclerosante primaria o con daño hepático en la hepatitis autoinmune.

La evidencia señala que los linfocitos en las alteraciones extraintestinales se activan originariamente en el intestino y migran en forma aberrante hacia otros tejidos. Es probable, señalan los expertos, que la comprensión de los mecanismos que intervienen en el tráfico selectivo de las células inmunológicas a algunos órganos blanco contribuya a explicar la fisiopatología de las manifestaciones extraintestinales de las EII.

**Reclutamiento normal de los linfocitos**

El trofismo tisular y la recirculación de las células linfoideas fue descubierto hace algunos años cuando se comprobó que los inmunoblastos activados (células efectoras y de memoria)

recirculaban hacia la mucosa, mientras que los linfocitos nativos volvían a los órganos linfáticos secundarios como ganglios linfáticos.

A este nivel, y dada la interacción entre sus moléculas de superficie y las moléculas de adhesión del endotelio alto venular, los linfocitos quedan atrapados y pueden tomar contacto con los antígenos procesados y presentados por las células dendríticas. Sin embargo, la mayoría de los linfocitos no entra en contacto con la célula dendrítica capaz de mostrarle el antígeno específico y vuelve a la circulación a través de los vasos linfáticos. En cambio, cuando hay contacto, sufren activación, diferenciación y expansión clonal antes de su reingreso al torrente circulatorio. Las células de memoria originadas a partir de esta población de linfocitos pueden sobrevivir durante años y parecen responsables del mantenimiento de la memoria inmunológica durante largos períodos de la vida.

Debido a que cada linfocito está preparado para responder a un único antígeno, la posibilidad de que se contacte con éste es baja, salvo que se dirija selectivamente a los sitios donde dicho antígeno es prevalente; en otras palabras, los linfocitos deben volver al sitio donde fueron activados (*homing*). La piel y el intestino ofrecen los mejores ejemplos en este sentido. De esta manera, los linfocitos activados en los ganglios mesentéricos vuelven preferencialmente al intestino. El reclutamiento selectivo de las células linfoides en tejidos particulares tiene lugar gracias a la expresión preferencial de moléculas de adhesión y quemoquinas. La distinta combinación de estas moléculas permite que un linfocito tenga mucha más posibilidad de ser capturado en un órgano determinado y no en otro.

Los linfocitos de la mucosa se caracterizan por la expresión de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  que les permite adherirse a un ligando endotelial, MAdCAM-1, presente casi exclusivamente en los vasos del intestino. El reclutamiento y localización de células de memoria en el intestino también están facilitados por quemoquinas con expresión limitada a sitios mucosos.

El hígado recibe sangre por la arteria hepática y por la vena porta que lleva nutrientes y antígenos extraños potencialmente peligrosos desde el intestino. La constante exposición a antígenos extraños podría explicar que el hígado ha desarrollado la capacidad de regular en menos la respuesta inmune local. En el hígado hay células asesinas naturales (NK) y un gran número de linfocitos T (células efectoras y de memoria).

Las células inmunológicas ingresan al hígado por tres vías: por las venas centrales, a través del sistema portal o, directamente, por los sinusoides. Estos últimos representan un lecho vascular único de bajo flujo que, a diferencia de otros lechos vasculares, no utiliza selectinas en la captura de linfocitos. Sin embargo, recientemente los autores hallaron una nueva molécula de adhesión: proteína 1 de adhesión vascular, VAP-1, que interviene en el atrapamiento selectivo de linfocitos en el hígado. La VAP-1 se expresa en forma constitutiva en los sinusoides y en el endotelio vascular del hígado, pero no está presente o sólo lo está en muy pequeña cantidad en otros sitios; e interviene en la adhesión de las células T al endotelio hepático normal o inflamado. Las enfermedades inflamatorias del hígado, señalan los autores, se asocian con concentraciones elevadas de una forma soluble de VAP-1 en suero; dicha molécula, agregan, participaría como una adhesina hepática que permitiría el retorno de los linfocitos a ese órgano.

**Reclutamiento anómalo de los linfocitos de la mucosa en sitios aberrantes** En algunas personas con EII los linfocitos infiltran ojos, piel, hígado y articulaciones. Diversas observaciones han sugerido que en la patogenia de algunas de las manifestaciones extraintestinales los linfocitos activados en el intestino migran en forma anómala a otros tejidos. Las situaciones que ocurren simultáneamente con los períodos de actividad de las EII podrían atribuirse a que, en esta fase, los linfocitos expresan grandes cantidades de otras moléculas de adhesión que promueven su reclutamiento en lugares donde normalmente no quedan atrapados.

La artropatía es la manifestación extraintestinal más frecuente en pacientes con EII. El tipo 1, o monoarticular, suele coincidir con las etapas de actividad de la EII y asociarse con otras complicaciones extraintestinales. La artropatía tipo 2 evoluciona independientemente de la EII y en algunos enfermos precede a la afección intestinal. Sin embargo, la inflamación subclínica del intestino habitualmente está presente, por lo que la artropatía sólo aparecería ante una alteración inflamatoria del intestino.



Las células T sinoviales se unen al endotelio de la mucosa a través de la interacción entre la MAdCAM-1 y el CD44. Por lo tanto, de modo similar a la uveítis, la artropatía tipo 1 podría obedecer a la presencia de células T de vida corta que quedan atrapadas en la articulación durante los episodios de inflamación aguda; la ausencia de antígenos específicos a ese nivel evita que la inflamación se torne crónica. El desarrollo de la artropatía tipo 2 no puede explicarse de manera tan simple, dado que no siempre se observa remisión de la alteración articular cuando la EII entra en inactividad. Es así que este tipo de artropatía podría perpetuarse en presencia de factores que no se asocian con la inflamación del intestino o antígenos que reaccionan en forma cruzada con los antígenos articulares.

La colangitis esclerosante primaria, señalan los autores, se desarrolla en el 2.4% al 7.5% de los pacientes con CU; y el 70% al 85% de los enfermos con colangitis presentará en algún momento EII, particularmente CU. La enfermedad del hígado suele presentar una evolución independiente de la inflamación del intestino. De hecho, la colangitis esclerosante primaria puede aparecer por primera vez muchos años después de la extirpación del colon. A la inversa, los sujetos con hepatopatía sometidos a trasplante luego pueden desarrollar CU. Además, la colectomía no afecta la gravedad o el curso de la colangitis esclerosante primaria; de modo que la enfermedad hepática no puede explicarse por la presencia de células efectoras o factores tóxicos liberados por el intestino inflamado. Sin embargo, en caso de que persistan células de memoria que recirculan a través del hígado podrían desencadenar inflamación hepática, aun en ausencia de inflamación intestinal. La presencia de linfocitos de mucosas en el hígado permite que el sistema inmune reaccione contra antígenos extraños que ingresan por vía digestiva; la evidencia parece indicar que el hígado está parcialmente involucrado en los mecanismos de tolerancia inmunológica frente a antígenos alimentarios. De esta manera, la recirculación linfocitaria enterohepática representaría otro mecanismo de vigilancia inmunológica, pero también explicaría la relación entre colangitis esclerosante primaria y EII.

La expresión de la VAP-1 es escasa en células intestinales en ausencia de inflamación, pero aumenta notablemente en situaciones inflamatorias. Así, es posible que un porcentaje de células T de mucosas y de células T activadas en el hígado migren de un órgano a otro, como un sistema de vigilancia mutua. Recientemente se ha comprobado que la molécula de adhesión MAdCAM-1, considerada exclusiva del tracto gastrointestinal, también se expresa en el endotelio hepático portal en enfermedades inflamatorias del hígado asociadas con EII. De esta manera, la persistencia de células de larga vida con posibilidad de expresar VAP-1 y MAdCAM-1 explicaría la frecuencia de afecciones inflamatorias crónicas en hígado e intestino, y la falta de asociación temporal entre ellas. A pesar de lo atractivo del modelo, éste no permite comprender porqué la colangitis esclerosante primaria se asocia más con CU que con EC. En esta última entidad, por ser una enfermedad inflamatoria clásica de Th1, cabría esperar un mayor número de células activadas. En este sentido, sin embargo, la inflamación del colon sería un factor desencadenante fundamental.

### **Conclusiones**

El conocimiento de los mecanismos inmunológicos aberrantes que participan en las EII y en las manifestaciones extraintestinales contribuirá al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. Por ejemplo, los anticuerpos que bloquean las moléculas de adhesión y receptores que participan en el reclutamiento selectivo de las células inmunes podrían frenar los procesos inflamatorios tisulares sin afectar otros aspectos de la respuesta inmunológica. Asimismo, concluyen los expertos, la identificación de los factores o interleuquinas que estimulan la expresión de estas moléculas también ayudará a diseñar nuevas alternativas terapéuticas.

## Autoevaluación de Lectura

---

¿Cuál de las siguientes moléculas de adhesión tendría gran importancia en el reclutamiento de linfocitos de la mucosa intestinal en el hígado y en el desarrollo de hepatopatía?

- VAP-1.
- B- ICAM-1.
- C- ICAM-3.
- D- VCAM-1.

[Respuesta Correcta](#)

---

## CARACTERÍSTICAS ESENCIALES DE LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Johnson City, EE.UU.

**Las inmunodeficiencias primarias habitualmente se manifiestan en las primeras etapas de la vida. El diagnóstico no siempre es sencillo y la presencia de ciertos síntomas debe obligar a considerar esta posibilidad.**

*Postgraduate Medicine Nov 2002*

**Autores:**

Dube DS, Chi DS, Hu JY y colaboradores

**Institución/es participante/s en la investigación:**

Division of Biomedical Research, Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, James H. Quillen College of Medicine, East Tennessee State University, Johnson City, EE.UU.

**Título original:**

[The Challenge of Immunodeficiency Disorders. An Update on their Multiple Causes, Manifestations and Evaluation]

**Título en castellano:**

Actualización en Inmunodeficiencias Primarias: Múltiples Causas, Manifestaciones y Evaluación

---

### Introducción

Las inmunodeficiencias primarias (IP) son un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan, en mayor o menor medida, la función normal del sistema inmunológico. La mayor predisposición al desarrollo de infecciones por la incapacidad de montar una respuesta inmune normal es el signo cardinal de todas estas patologías.

Los autores recuerdan que los mecanismos del huésped destinados a erradicar un agente patógeno pueden ser naturales o innatos y adquiridos. Estos últimos, a su vez, pueden ser predominantemente humorales o celulares.

La activación de las células T requiere de la participación del receptor específico, el complejo



CD3, señales coestimuladoras y antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad expresados en las células presentadoras de antígenos. El desarrollo normal de los linfocitos B necesita de la presencia de una tirosinquinasa específica (tirosinquinasa de Bruton, Btk). Luego de la activación antigénica, los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos. La respuesta de las células B a los antígenos polisacáridos es independiente de la colaboración de los linfocitos T.

En forma opuesta, la respuesta del linfocito B a otros antígenos -durante la cual debe producirse el cambio de clase de inmunoglobulinas (de IgM a otros isotipos)- es totalmente dependiente de la colaboración del linfocito T. El antígeno CD40 (en la membrana de las células B) se une al ligando del CD40 (expresado en las células T activadas) y la unión es responsable del cambio de clase de anticuerpos.

La unión adicional de ciertas citoquinas a sus receptores desencadena una cascada de señales intracelulares que culmina con la síntesis de anticuerpos.

El sistema del complemento está integrado por glicoproteínas, receptores y moléculas de regulación. El sistema se activa por tres vías. La activación de los componentes finales de la cascada, C5 a C9, se asocia con la formación de poros en las membranas celulares y lisis de los agentes patógenos. Los neutrófilos son fagocitos que migran hacia el sitio de inflamación en virtud de moléculas de adhesión que se expresan en su superficie y en la superficie de células endoteliales. La fagocitosis de un microorganismo se asocia con la activación de mecanismos oxidativos y no oxidativos que culminan con su destrucción.

Cualquier alteración en la serie de eventos comentada se acompaña de IP. Las infecciones recurrentes son manifestaciones comunes a todas ellas.

Debe considerarse también la posibilidad de inmunodeficiencias secundarias a otros trastornos. La desnutrición proteica es una causa importante de inmunodeficiencia en países en vías de desarrollo y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es la causa infecciosa más común de deficiencia inmune secundaria. Asimismo, la infección congénita por el virus de la rubeola o la toxoplasmosis, el tratamiento con fenitoína, la terapia citotóxica y las sales de oro se han relacionado con deficiencias inmunológicas.

### **Inmunodeficiencias primarias**

Se clasifican según el mecanismo inmune predominantemente afectado: células T, células B, células fagocíticas y complemento. El diagnóstico puede sospecharse sobre la base del patrón de infecciones, el tipo de patógeno y la edad de inicio de los síntomas.

#### ***Trastornos de los linfocitos T***

La mayoría de estas alteraciones, como la inmunodeficiencia grave combinada (SCID) se manifiestan en forma precoz y suelen representar verdaderas emergencias pediátricas. Los pacientes no crecen adecuadamente y presentan diarrea, erupción cutánea recurrente (por enfermedad de injerto *versus* huésped ocasionada por las células maternas), neumonitis recurrente o refractaria y linfopenia en ausencia de infección por el HIV. Típicamente, los patógenos involucrados son intracelulares -hongos, virus, micobacterias y parásitos. Los enfermos pueden desarrollar patología maligna e infecciones mortales luego de inmunizaciones con vacunas a virus vivos. La SCID habitualmente es consecuencia de deficiencias genéticas de enzimas que participan en la vía de las purinas (adenosindesaminasa y purina nucleósido fosforilasa).

Además pueden reflejar defectos heredados en los receptores de citoquinas, alteraciones en moléculas que intervienen en la señalización intracelular o pérdida de las moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad, entre otras anomalías.

Algunas deficiencias de células T se asocian con manifestaciones típicas. Así, los niños con síndrome de Omenn tienen linfadenopatías, mientras que los pacientes con síndrome de DiGeorge tienen defectos de cráneo y cara, tetania hipocalcémica y anomalías congénitas. Los enfermos con síndrome de Wiskott-Aldrich tienen infecciones, eccema y trombocitopenia. La candidiasis mucocutánea crónica se manifiesta con alteraciones mucosas y de uñas y poliendocrinopatía.

### **Trastornos de los linfocitos B**

Se manifiestan luego del sexto mes de vida, cuando desaparecen los anticuerpos maternos que atravesaron la placenta o cuando se interrumpe la lactancia natural. Las deficiencias humorales se caracterizan por infecciones bacterianas recurrentes de senos paranasales y sepsis por gérmenes encapsulados. Los enfermos también pueden desarrollar sinusitis, otitis, bronquitis, neumonía y bronquiectasias. Las enfermedades autoinmunitarias (síndrome símil Sjögren y símil lupus eritematoso) son otra posible expresión clínica de la hipogammaglobulinemia.

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (causada por defectos en la tirosinquinasa Btk), la inmunodeficiencia común variable, la deficiencia selectiva de IgA y las deficiencias selectivas en la respuesta a antígenos polisacáridos son algunos de los ejemplos de deficiencias de los linfocitos B.

La agammaglobulinemia ligada a X se caracteriza por hipoplasia de los órganos linfoides y meningoencefalitis crónica por enterovirus, entre otras manifestaciones.

Algunos enfermos con deficiencia selectiva de IgA pueden desarrollar una reacción anafiláctica durante una transfusión por la presencia de anticuerpos antiIgA.

Los pacientes con IP a predominio humoral pueden tener mayor vulnerabilidad al desarrollo de enfermedades alérgicas o reumáticas, hiperplasia linfoide, neoplasias linfáticas y enfermedad celíaca. Los enfermos con síndrome linfoproliferativo ligado a X (síndrome de Duncan) son incapaces de responder adecuadamente a la infección por virus Epstein-Barr, luego de la cual pueden desarrollar hipogammaglobulinemia grave y neoplasia linforreticular.

El síndrome de hipergammaglobulinemia a expensas de IgM se acompaña de menor concentración de IgG, discrasias hematológicas e infecciones recurrentes. La enfermedad es consecuencia de la falta de expresión del ligando de CD40 en las células T activadas, lo cual se asocia con alteración funcional secundaria de los linfocitos B. Los pacientes con el síndrome de hipergammaglobulinemia a expensas de IgE desarrollan infecciones graves y abscesos pulmonares por infección estafilocócica. Los enfermos tienen una facies particular y eccema importante que obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con la dermatitis atópica.

### **Trastornos de las células fagocíticas**

Se manifiestan por abscesos recurrentes, linfadenitis y enfermedad periodontal. Los agentes más frecuentemente involucrados son gramnegativos y catalasa positivos: *S. aureus*, *P. aeruginosa* y hongos. En la deficiencia de moléculas de adhesión (LAD), los neutrófilos no pueden migrar hacia el foco inflamatorio. La entidad debe sospecharse ante un niño con retardo de la separación del cordón umbilical, infecciones bacterianas recurrentes de senos paranasales, ulceración oral, abscesos periodontales y caries.

### **Alteraciones del sistema de complemento**

Son las IP menos frecuentes y representan menos del 1% de los casos. La deficiencia de C2-C4 se asocia con el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso y artritis.

La deficiencia de C3 es causa de infecciones recurrentes por patógenos encapsulados o por cepas inusuales. En cambio, la deficiencia de los componentes finales (C5-C9) predispone a infección recurrente por neisserias, como infección diseminada por gonococo con artritis oligoarticular o meningitis recurrente por meningococo.

### **Evaluación diagnóstica**

La linfopenia es un hallazgo típico de las SCID mientras que la trombocitopenia debe hacer pensar en el síndrome de Wiscott-Aldrich. La leucocitosis, en cambio, se observa en pacientes con LAD. Los gránulos lisosómicos gigantes en los granulocitos son patognomónicos de la enfermedad de Chédiak-Higashi.

El primer paso en la evaluación de la inmunidad celular son las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada con diversos antígenos (*Candida*). Se debe continuar con la valoración de las subpoblaciones linfocitarias: linfocitos CD3+, CD4+, CD8+ mediante citometría de flujo. Las pruebas más avanzadas incluyen la respuesta de linfocitos T a

mitógenos (fitohemaglutinina o concanavalina A) y la capacidad de proliferación mediante la incorporación de timidina marcada.

El primer paso en el estudio de IP a predominio humoral es el dosaje de IgA, IgG, IgM e IgE. Debe medirse también la concentración de proteínas totales y de albúmina para descartar enteropatía o síndrome nefrótico. La cuantificación de linfocitos B y la respuesta específica a antígenos son pruebas más complejas y avanzadas. Es esencial evaluar la reactividad posinmunización.

De hecho, algunos enfermos con nivel normal de inmunoglobulinas son incapaces de montar una respuesta específica a antígenos particulares.

Algunas neoplasias de células B en adultos pueden expresarse clínicamente por hipogammaglobulinemia. La visualización de una banda monoclonal en el proteinograma electroforético contribuye con el diagnóstico.

La prueba del nitroazul de tetrazolio (NBT) es categórica en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, un trastorno fagocítico típico. Existen asimismo otras pruebas que permiten valorar la función quimiotáctica y la actividad bactericida.

La integridad del sistema del complemento puede conocerse mediante la cuantificación de la actividad hemolítica con glóbulos rojos de carnero sensibilizados (vía clásica de activación) o con eritrocitos de conejo (vía alterna de activación). Un bajo nivel obliga a estudiar los componentes del sistema, por separado.

### **Tratamiento**

La detección precoz de infecciones es esencial para indicar el tratamiento apropiado con antibióticos y antimicóticos. La infusión de gammaglobulina por vía intravenosa es el tratamiento definitivo en la deficiencia inmune común variable (CVID) y en el síndrome de hipergammaglobulinemia a expensas de IgM.

En las IP de linfocitos T, las vacunas a gérmenes vivos están contraindicadas. El trasplante de médula ósea es la mejor alternativa de terapia en algunos síndromes, como SCID. El tratamiento con citoquinas puede ser útil en algunas entidades; un ejemplo es el uso de interferón gamma en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica. El trasplante tímico en pacientes con síndrome de DiGeorge y la terapia génica son procedimientos experimentales. Los enfermos con candidiasis mucocutánea crónica habitualmente responden al tratamiento crónico con antifúngicos.

### **Conclusión**

La sospecha de una IP es esencial para solicitar estudios diagnósticos particulares y para programar el tratamiento

---

## PAPEL DE LOS NEUTROFILOS EN EL ASMA

Göteborg, Suecia

**Cada vez hay más evidencia del papel adverso de los neutrófilos en diversas enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias. La identificación de los factores que intervienen en este fenómeno abre nuevas e interesantes perspectivas de terapia.**

**Allergy 57: 769-775, 2002**

### **Autor:**

Lindén A y Adachi M

### **Institución/es participante/s en la investigación:**

Department of Allergy and Respiratory Medicine, Institute of Internal Medicine, Sahlgrenska Academy, Göteborg University, Göteborg, Suecia

**Título original:**

[Neutrophilic Airway Inflammation and IL-17]

**Título en castellano:**

Neutrófilos en la Inflamación de la Vía Aérea e Interleuquina 17

---

**Inflamación aérea y neutrófilos**

Existe cada vez mayor evidencia de que el reclutamiento exagerado de neutrófilos y su activación en la vía aérea están estrechamente relacionados con la evolución de varias enfermedades inflamatorias como asma, hiperreactividad bronquial inespecífica, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística y síndrome de distrés respiratorio agudo.

**Papel patogénico potencial de los neutrófilos**

El número de neutrófilos en el aparato respiratorio se relaciona con la reactividad bronquial en pacientes con asma leve y con la funcionalidad pulmonar en enfermos con EPOC. Es posible que los granulocitos tengan un impacto funcional en el árbol bronquial y en los pulmones. Se sabe que estas células son capaces de liberar numerosos productos biológicamente activos que pueden contribuir con la patogenia de las enfermedades inflamatorias respiratorias.

Los neutrófilos son capaces de liberar diversas interleuquinas (IL) con capacidad de reclutar más polimorfonucleares (PMN) aun, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e IL-8. Ambas citoquinas causan hiperreactividad bronquial, tal como lo demostraran estudios en animales. Es probable que el TNF- $\alpha$  ejerza un papel indirecto en el reclutamiento al estimular la liberación de IL-8 por parte de las células epiteliales.

Los PMN también producen radicales libres de oxígeno que aumentan la transcripción de ARN mensajero (ARNm) de IL-8. La elastasa liberada por los PMN es un secretagogo muy potente con capacidad de inducir hiperreactividad bronquial y remodelamiento tisular.

En pacientes con asma grave puede detectarse elastasa en la submucosa de los bronquios aun en ausencia de eosinófilos, lo cual sugiere que los PMN *per se* son cruciales en el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, la concentración de elastasa aumenta en estos individuos aun cuando no haya evidencia de infección de la vía aérea. En sujetos con EPOC y fibrosis quística también se observa un incremento de la elastasa. En asma y en bronquitis crónica, el nivel de elastasa se correlaciona inversamente con la funcionalidad respiratoria.

La evidencia en conjunto avala la intervención de los PMN en la hipersecreción, en la contracción muscular y en la hiperreactividad de la vía bronquial, lo que se conoce como remodelamiento de la vía aérea. A su vez, los neutrófilos pueden perpetuar mecanismos inflamatorios adicionales. Es por ello que los agentes que puedan modificar el reclutamiento y la activación de estas células aparecen como nuevas opciones terapéuticas.

**Control del reclutamiento de neutrófilos en la vía aérea**

Diversas células liberan quemoquinas con capacidad de atraer neutrófilos (quemoquinas C-X-C), como la IL-8. En asma, las células epiteliales del bronquio, los macrófagos, los propios neutrófilos y los eosinófilos son capaces de producir IL-8.

Aún es tema de debate la paradójica observación de que en sujetos con EPOC y asma, los corticoides son capaces de inhibir *in vitro* -pero no *in vivo*- la producción de IL-8 por células epiteliales, células de músculo liso bronquial, fibroblastos, miocitos y células endoteliales.

**Linfocitos T e inflamación por neutrófilos en la vía aérea**

Los linfocitos T son los que comandan el reclutamiento y la activación de los PMN en bronquios y pulmones, hecho particularmente cierto en el caso de los PMN eosinófilos. El número total de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos aumenta en pacientes con asma de reciente comienzo. Más aun, en las vías aéreas de ratones sensibilizados, el bloqueo de los linfocitos CD4+ con anticuerpos anti CD4 o el tratamiento con anticuerpos contra el receptor de IL-12 evita el reclutamiento de neutrófilos y de eosinófilos inducido por alergen. Asimismo, una investigación reciente mostró un mayor número de CD4+ y de neutrófilos en pacientes con bronquiectasias. También existe evidencia de que los linfocitos CD4+ tienen un papel funcional, ya que su presencia se asocia con la reactividad de la vía bronquial en animales y en

el hombre. Sin embargo, los mecanismos que relacionan la actividad de los linfocitos CD4+ y la de los PMN aún sigue sin conocerse con la misma claridad que en el caso de estos linfocitos y los eosinófilos, interacción en la que es fundamental la participación de la IL-5.

#### **Producción de IL-17 por los linfocitos CD4+**

Estos linfocitos son capaces de producir grandes cantidades de citoquinas y la IL-17 es particularmente interesante en relación con su interacción con los neutrófilos. La IL-17 murina (IL-17m) es estructuralmente homóloga a la IL-17 humana (IL-17h). El sitio de glucosilación se encuentra altamente conservado, lo cual sugiere una participación esencial de esta citoquina en el sistema inmunitario de los mamíferos.

Los linfocitos CD4+ humanos y murinos son capaces de producir y liberar IL-17 al ser estimulados *in vitro*. Es probable que la IL-17 sea producida por linfocitos sin un fenotipo colaborador (Th) definido, Th0 y por Th1, fenómeno avalado por las observaciones en líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoidea. También es posible que los linfocitos CD8+, así como los CD4 de memoria (CD45RO), expresen ARNm de IL-17 bajo ciertas circunstancias. Sin embargo, el papel de los CD4 parece más importante. Los autores recuerdan que en situaciones fisiológicas no se produce IL-17.

**Receptores para IL-17 en pulmón y efecto de la estimulación con IL-17** Los receptores de IL-17 tienen una estructura única; en un amplio espectro de células se expresa ARNm.

Las células bronquiales del hombre responden al estímulo de la IL-17 mediante la liberación de IL-8, un potente factor quimiotáctico para neutrófilos. Este efecto parece bastante específico, ya que desaparece cuando se efectúa preincubación con un anticuerpo antiIL-17h. Asimismo, es particularmente interesante el hecho de que los glucocorticoides atenúan el incremento de la IL-8 causado por la IL-17h en líneas de células epiteliales bronquiales *in vitro*. Las células epiteliales y los fibroblastos también responden al estímulo de la IL-17 con la liberación de IL-6. Finalmente, la evidencia reciente apunta a que la IL-17 en forma aislada no es capaz de aumentar la expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM)-1. En cambio, en combinación con el interferón gamma (IFN $\gamma$ ), la expresión de ICAM-1 se incrementa.

#### **IL-17 y reclutamiento de neutrófilos**

*In vitro*, las células epiteliales bronquiales humanas que han sido estimuladas con IL-17 inducen quimiotaxis de neutrófilos, a través fundamentalmente de la liberación de la citoquina C-X-C, IL-8. De hecho, la preincubación con un anticuerpo anti IL-8 anula este efecto. La dexametasona atenúa la acción de la IL-17h sobre el reclutamiento de neutrófilos en las vías aéreas murinas, *in vivo*. Además, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-2 aumenta en las vías aéreas de ratones después de la estimulación con IL-17, lo cual brinda evidencia adicional de que el efecto de la IL-17 sobre los PMN está mediado por la liberación de quemoquinas C-X-C.

#### **Reclutamiento de neutrófilos por la IL-17 y taquiquininas**

Los hallazgos sugirieron que las taquiquininas endógenas modulan el reclutamiento de los PMN inducido por la IL-17, al menos en la vía bronquial murina. De hecho, el pretratamiento con inhibidores de peptidasa aumenta el reclutamiento de PMN inducido por IL-17.

La enzima responsable en esta modulación inducida por taquiquininas probablemente sea la endopeptidasa neutra (NEP), ya que el inhibidor de NEP, fosforamidón -pero no el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, captopril- aumenta el reclutamiento de neutrófilos mediado por la IL-17. El receptor de taquiquininas endógenas, NK-1, participaría en este efecto.

#### **IL-17 y activación de neutrófilos**

Existe evidencia de que la IL-17 puede activar neutrófilos en la vía aérea, fundamentalmente en forma indirecta. La administración de IL-1 $\beta$  se asocia con reclutamiento de PMN pero no hay incremento en el nivel de elastasa. En cambio, el tratamiento con IL-17h origina no sólo reclutamiento sino también mayor actividad de elastasa en las vías aéreas murinas *in vivo*. En forma similar, la IL-17 induce un aumento en la actividad de la mieloperoxidasa (MPO) mientras que la IL-1 $\beta$  no tiene esta acción.

### **IL-17 en la vía aérea y enfermedades pulmonares**

Aún no se estableció con precisión el papel de la IL-17 en enfermedades pulmonares del hombre. Un estudio reciente mostró que la exposición al polvo orgánico origina intensa inflamación neutrofílica con aumento en el número de linfocitos, paralelamente con un incremento sustancial en la IL-17 en la vía aérea de personas previamente sanas. Llamativamente, el efecto de la IL-17 se potencia por acción de otras citoquinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .

### **Conclusiones**

La evidencia en conjunto avala la suposición de que los neutrófilos participan en forma activa en la patogenia de enfermedades bronquiales y pulmonares, al menos en modelos animales. Aun cuando su participación en patologías del hombre no es tan clara, la IL-17 surge como un nuevo blanco terapéutico en diversas enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál parece ser el papel de la interleuquina (IL)-17 en la patogenia de enfermedades inflamatorias respiratorias?**

- A. Recluta y activa neutrófilos en forma directa.*
- B. Recluta y activa neutrófilos en forma indirecta.*
- C. No tiene ningún efecto.*
- D. Depende de la presencia o ausencia de IL-4.*

[Respuesta Correcta](#)

---

Trabajos Distinguidos, Serie Alergia e Inmunología, integra el Programa SIIC-Asociación Argentina de Inmunología Clínica (AAAeIC) de Educación Médica Continua