

La respuesta inmunoalérgica mediada por IgE

Ramón Vilella Puig

Servicio de Inmunología. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic. Barcelona. España..

Se hace una breve descripción del funcionamiento del sistema inmunitario con especial énfasis en el papel de las células dendríticas en la estimulación de la respuesta inmunitaria y de la necesidad de que ésta sea tolerante con los antígenos del propio organismo y con los antígenos extraños “inocuos”. Seguidamente se introducen los conceptos de alergia, atopia, alérgeno y otros, y se describe la secuencia de acontecimientos que tienen lugar durante el desarrollo de la respuesta alérgica mediada por IgE y el papel desempeñado por las células implicadas: células dendríticas, linfocitos T y B, mastocitos, basófilos, eosinófilos y células T reguladoras, así como de los factores solubles liberados por estas células y que intervienen en su desarrollo. Se describen a continuación los factores genéticos que predisponen a la atopia y, finalmente, se describen los efectos clínicos de las reacciones alérgicas y las estrategias que se vienen utilizando para su tratamiento.

Palabras clave: *IgE. Alérgeno. Células dendríticas. Mastocitos. Eosinófilos. Células T reguladoras.*

El sistema inmunitario ha aprendido, durante el transcurso de la evolución, a detectar y eliminar los microorganismos invasivos. Para su detección, ha desarrollado una serie de mecanismos encaminados a discriminar entre las estructuras moleculares propias y las extrañas al organismo. Los animales más evolucionados, los mamíferos, poseen mecanismos de reconocimiento muy sofisticados que, en su conjunto, constituyen la “inmunidad adaptativa o adquirida”. Ésta se basa en la existencia de un gran número de receptores distintos, del orden de 100.000 millones, tanto para linfocitos T (receptores T) como para linfocitos B (inmunoglobulinas de superficie). Cada linfocito expresa en su superficie varios miles de receptores idénticos, con una misma especificidad. Las inmunoglobulinas de superficie de los linfocitos B reconocen los antígenos en su forma nativa (conformaciones moleculares espaciales), mientras que los receptores de los linfocitos T reconocen los antígenos en forma desnaturalizada (fragmentos moleculares lineales).

Correspondencia: Dr. R. Vilella Puig.
Servicio de Inmunología.
Centro de Diagnóstico Biomédico.
Hospital Clínic de Barcelona. Villarreal,
170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: rvilella@clinic.ub.es

IgE-mediated allergic responses

The present article briefly describes the functioning of the immune system with special emphasis on the role of dendritic cells in stimulating the immune response and on the need for this response to tolerate body's antigens and “innocuous” foreign antigens. Next, we describe the concepts of allergy, atopy, and allergen, among others, and the sequence of events that take place during the development of the IgE-mediated allergic response and the role played by the cells involved: dendritic cells, T and B lymphocytes, mastocytes, basophils, eosinophils and regulatory T cells, as well as the soluble factors released by these cells and which intervene in their development. The genetic factors predisposing to atopy are outlined. Finally, the clinical effects of allergic reactions and the strategies that have been used for their treatment are described.

Key words: *IgE. Allergen. Dendritic cells. Mastocytes. Eosinophils. Regulatory T cells.*

La detección y la eliminación de los patógenos dependen en primera instancia de las células dendríticas, que con esta finalidad se hallan en las superficies corporales, piel y mucosas. Allí, en el ámbito molecular capturan y desmenuzan los agentes infecciosos y se desplazan hasta los ganglios linfáticos regionales, donde se sitúan en las zonas ocupadas por los linfocitos T. Durante este viaje, pierden la capacidad de capturar nuevos antígenos y procesan activamente en sus endosomas los capturados en su ubicación inicial. Los pequeños fragmentos peptídicos resultantes de su procesamiento se unen a las moléculas de histocompatibilidad (MHC I y MHC II) y se expresan conjuntamente en la membrana celular de la célula dendrítica. Cuando estas células dendríticas alcanzan la zona T de los ganglios linfáticos regionales, forman un entramado por el que recirculan continuamente los linfocitos T. De esta forma, cada uno de esos linfocitos tiene la oportunidad de reconocer el fragmento molecular específico para el cual se halla predeterminado su receptor. Por lo tanto, podríamos decir que el papel biológico de las células dendríticas es hacer que un linfocito T coincida en el espacio y el tiempo con su antígeno específico. Este hecho es especialmente relevante si tenemos en cuenta que el número de linfocitos T específicos para un antígeno determinado es extremadamente pequeño (del orden de 1/100.000).

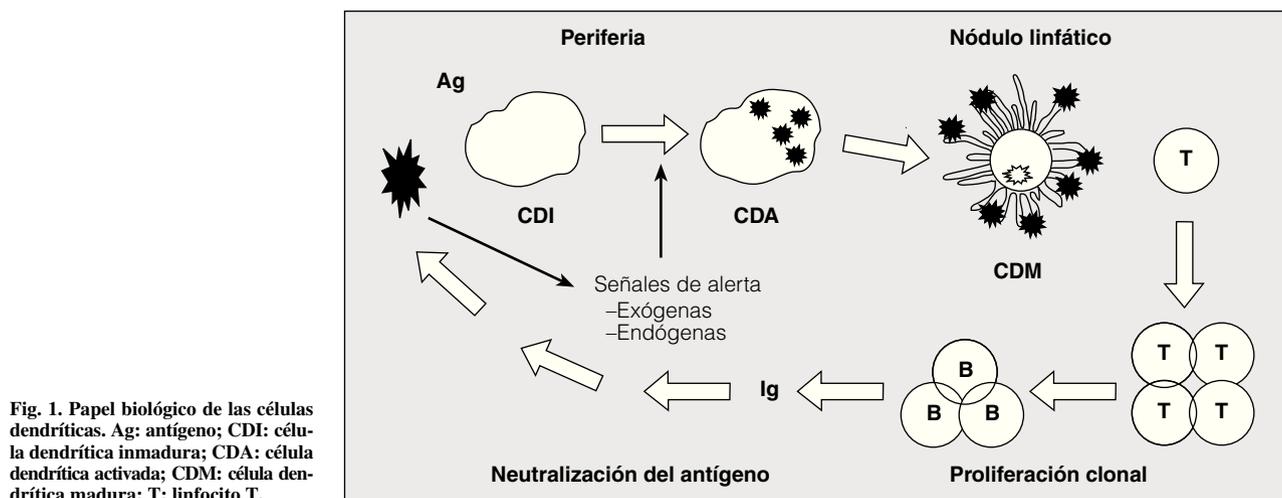


Fig. 1. Papel biológico de las células dendríticas. Ag: antígeno; CDI: célula dendrítica inmadura; CDA: célula dendrítica activada; CDM: célula dendrítica madura; T: linfocito T.

Cuando se produce un encuentro específico, el linfocito T queda retenido por la célula dendrítica, se genera un diálogo molecular entre ambas células y, como resultado, tiene lugar una expansión clonal del linfocito T, que dará lugar a la respuesta inmunitaria¹ (fig. 1).

La forma en que las células dendríticas consiguen distinguir entre lo propio y lo extraño parece residir en el reconocimiento simultáneo del antígeno con una señal de alarma o de peligro, exógena o endógena. Las señales exógenas están constituidas por patrones moleculares exclusivos de los microbios: lipopolisacáridos, CpG ADN o dsARN, denominados PAMP (del inglés *pathogen associated molecular patterns*) y que serían detectados por unos receptores denominados PRR (del inglés *pattern recognition receptors*), que indicarían al huésped la presencia de una infección. Un ejemplo de estos receptores serían los denominados *toll-like receptors*². Las endógenas son las señales liberadas como consecuencia del estrés producido por una infección intracelular o por un estímulo inflamatorio. Un ejemplo característico de estas señales endógenas son las denominadas proteínas de estrés térmico HSP (del inglés *heat shock proteins*), que son reconocidas por receptores de la célula dendrítica, como el CD91 y algunos *toll-like*³. Cuando alguno de estos receptores se estimula por una señal exógena o endógena, se genera una cascada de señales intracelulares que inducen la activación y la maduración de las células dendríticas. Esta maduración conlleva una serie de cambios morfológicos y fisiológicos. Así, la célula dendrítica deja de captar antígenos y se dedica a procesar los capturados simultáneamente a la señal de alerta y expresarlos en su superficie. Otro cambio madurativo es la modificación de la expresión de los receptores para determinadas quimiocinas y de otras moléculas de superficie, especialmente de las relacionadas con sus propiedades de adhesividad y coestimulación. La modificación de estas moléculas de superficie dirige la migración de las células dendríticas por los gradientes de quimiocinas hacia la zona ocupada por los linfocitos T en los ganglios linfáticos⁴. Allí, entra en contacto con los linfocitos T que se hallan recirculando permanentemente, y cuando coincide con uno específico para el antígeno que ha

capturado, procesado y expresado en su superficie, lo activa. El linfocito T activado entra en proliferación y genera una clona de células T, todas con la misma especificidad. Estos linfocitos T y las células dendríticas pasan a activar los linfocitos B para que proliferen y se diferencien a células plasmáticas productoras de anticuerpos de una misma especificidad (fig. 1).

El sistema inmunitario está muy regulado para evitar que durante la respuesta inmunitaria se produzcan daños en el propio organismo. En especial, es necesario controlar las respuestas dirigidas hacia los antígenos propios. Por este motivo, durante la diferenciación intratímica, se produce la delección de los linfocitos T autorreactivos. Existen otros mecanismos encaminados a evitar o controlar las reacciones autoinmunitarias. Uno de ellos es mediante la generación de linfocitos T reguladores (Treg). Desde el punto de vista de la economía del sistema inmunitario, también es necesario evitar todas las reacciones innecesarias del sistema inmunitario, es decir, evitar que el sistema inmunitario esté continuamente reaccionando contra antígenos extraños, pero inocuos, para el organismo. En principio, la tolerancia para los antígenos propios y para los antígenos extraños “inocuos” se justificaría por la falta de señales de alarma necesarias para la estimulación de las células dendríticas (fig. 1). Sin embargo, existe una serie de antígenos “inocuos” contra los que determinados individuos generan una respuesta inmunitaria, denominada respuesta alérgica, que causa daños al organismo.

La alergia se define como una enfermedad que se produce en determinados individuos, denominados atópicos, que constituyen aproximadamente un 15% de la población en los países desarrollados. En estos individuos se produce una respuesta inmunitaria de tipo Th2 dirigida contra antígenos inocuos para el resto de la población (no atópicos) que se caracteriza por la producción de IgE específica y tiene como consecuencia un daño tisular. A estos antígenos “inocuos” se los denomina alérgenos, y el daño tisular que causan es muy variable y depende, entre otros factores, de la vía de entrada al organismo: la intravenosa directa o secundaria a una absorción oral rápida puede producir anafilaxia; la ino-

culación subcutánea por picadura de insectos causa urticaria aguda; cuando el alérgeno se introduce por vía aérea (alérgenos inhalados) causa conjuntivitis, rinitis o asma, y la absorción oral origina alergias alimentarias caracterizadas por vómitos, diarreas y urticarias. Se desconoce qué propiedades o características moleculares son causa de la alergenicidad de los alérgenos. En general, se trata de moléculas de bajo peso molecular, solubles, transportadas por partículas desecadas, como los granos de polen o las heces de ácaros, y algunas de ellas tienen actividad enzimática (proteasas).

Tanto los individuos atópicos como los no atópicos se hallan expuestos a los alérgenos. Sin embargo, la respuesta de unos y otros son diferentes. Así, los no atópicos responden generando una respuesta inmunitaria caracterizada por la producción de anticuerpos de los tipos IgG1 e IgG4 en el contexto de una respuesta inmunitaria de tipo Th1. Esta respuesta está bien controlada y no tiene consecuencias clínicas. En cambio, los individuos atópicos generan una respuesta caracterizada por la producción de anticuerpos del tipo IgE en un contexto Th2, que no está bien controlada y tiene consecuencias clínicas. Los individuos atópicos presentan, en general, elevadas concentraciones séricas de IgE total y específica para varios alérgenos y suelen reaccionar positivamente a ciertos extractos de alérgenos utilizados en las pruebas de alergia cutánea. Dado que la principal característica de la alergia es la producción de IgE y que ésta se genera en el contexto de una respuesta inmunitaria del tipo Th2, será preciso que en las zonas de entrada de los alérgenos se den las condiciones necesarias para el desarrollo de una respuesta de este tipo. Una de estas condiciones es la presencia de interleucina (IL) 4 aportada por mastocitos, basófilos y células *T natural killer* (NKT)⁵. Estudios en modelos murinos han revelado un papel crucial de las células dendríticas de las vías aéreas en la inducción de células Th2 para los alérgenos por inhalación⁶. Una vez generadas las células colaboradoras de tipo Th2, éstas influyen a los linfocitos B específicos para que en éstos se produzca el cambio de clase de las inmunoglobulinas producidas a IgE. Este cambio de clase se da por la acción de dos señales: la primera es la secreción de IL-4 e IL-13 por las células Th2 y la segunda, la coestimulación debida al CD40L de las células Th2 y el CD40 de las células B.

Una vez iniciada la respuesta de producción de IgE, ésta puede ser amplificada por basófilos, mastocitos y eosinófilos. Estos tres tipos celulares expresan el receptor FcεRI de elevada afinidad para la IgE (existe un segundo receptor de menor afinidad). Cuando el alérgeno activa estas células mediante el entrecruzamiento de las IgE unidas los FcεRI, expresan CD40L y secretan IL-4 (como las células Th2) y pueden dirigir el cambio de clase y la producción de IgE por los linfocitos B específicos.

Secuencia de acontecimientos en las reacciones alérgicas

En los individuos atópicos, la exposición al alérgeno causa una reacción que tiene unas características particulares en función del órgano en el que se produce el

proceso inflamatorio. En el proceso alérgico se distinguen dos etapas: la fase temprana o reacción alérgica aguda, que se presenta de forma inmediata, y la fase tardía, que se produce a las 6-9 h. El mastocito es el actor principal de la fase temprana, mientras que el eosinófilo lo es de la fase tardía. La fase temprana se caracteriza en la piel por máculas o pápulas eritematosas y prurito; en las vías aéreas superiores, por congestión nasal y rinoorrea, y en las vías aéreas inferiores, por broncospasmo. La fase tardía produce edema y eritema en la piel, congestión nasal y broncoconstricción.

En el individuo atópico, el primer contacto con el alérgeno conduce a un estado de sensibilización. La secuencia de acontecimientos sería: el alérgeno es capturado, procesado y transportado por las células dendríticas hasta el ganglio linfático regional más próximo, donde es presentado a los linfocitos T CD4+, con lo que se induce una respuesta de tipo Th2 que conlleva la producción de anticuerpos IgE específicos para el alérgeno (en cambio, en los individuos no atópicos la respuesta generada sería del tipo Th1). Se desconoce qué factores marcan la diferencia respecto al tipo de respuesta que se da en los individuos atópicos y no atópicos, pero es posible que estos factores sean del ámbito de las células dendríticas, puesto que éstas son las que determinan que la respuesta se polarice hacia Th1 o Th2. Las IgE producidas difunden hacia los tejidos y se unen a los receptores de alta afinidad para la región Fc de las IgE (FcεRI) en la superficie de los basófilos y mastocitos tisulares que los expresan constitutivamente. Cuando se produce una segunda exposición al alérgeno, éste se une simultáneamente a 2 o más moléculas de IgE y origina la agregación de los FcεRI a los que están unidos. Esta agregación desencadena en los mastocitos una cascada de señales intracitoplásmicas que culmina con la liberación de los mediadores preformados, almacenados en los gránulos citoplásmicos, y también de los mediadores neosintetizados.

Al activarse el mastocito libera citocinas, quimiocinas, histamina, leucotrienos, prostaglandinas y el factor activador plaquetario (PAF), que alteran la homeostasis del órgano diana e inducen la contracción del músculo liso bronquial e intestinal, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular e hipersecreción de moco, que determinan las manifestaciones clínicas de los procesos alérgicos. Los mastocitos también liberan la triptasa que actúa en los receptores activados por proteasas de las células endoteliales y epiteliales que, conjuntamente con el aumento de las moléculas de adhesión inducido por las citocinas del endotelio inflamado y con la producción de quimiocinas, inducen el reclutamiento de más leucocitos y una amplificación de la reacción inflamatoria, que da lugar a la fase tardía de los procesos alérgicos. Esta fase tardía se caracteriza por la acumulación de eosinófilos en el órgano diana.

Activación y liberación de mediadores por los mastocitos y basófilos

Los mastocitos y basófilos se ubican en las zonas de contacto entre el huésped y el medio ambiente: piel, mucosas y submucosas de los tractos respiratorios y gas-

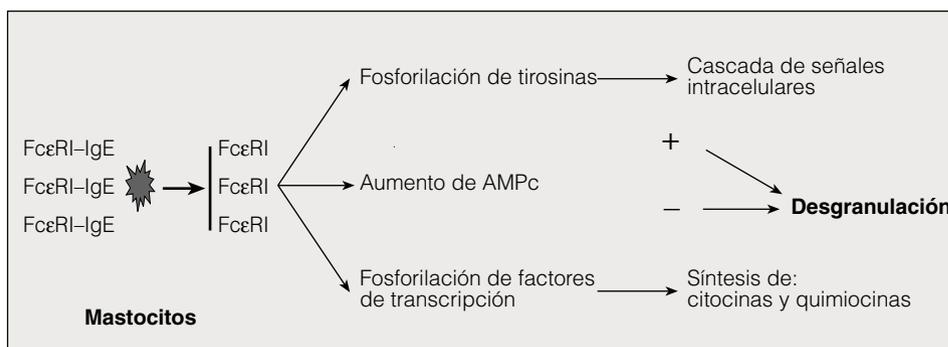


Fig. 2. Consecuencias de la agregación de los receptores FcεRI en los mastocitos. AMPc: adenosinmonofosfato cíclico.

trointestinales. Ambos tipos celulares expresan el receptor FcεRI, compuesto por 4 cadenas: una α por la que se une a IgE, una β que cruza la membrana citoplásmica y 2 γ, que median la activación de la cascada de señalización intracitoplásmica. La unión simultánea del alérgeno a 2 o más moléculas de IgE unidas a receptores FcεRI en la superficie del mastocito genera la agregación de estos receptores, que tiene 3 consecuencias: a) la fosforilación de los residuos de tirosina de las tirosincinasas que causa una cascada de señales intracitoplásmicas, con el resultado final de la fusión de gránulos intracitoplásmicos con la membrana plasmática y la liberación de su contenido al medio extracelular; b) activación de la adenilciclasa con aumento del adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) y activación de la proteincinasa A, que tiene un efecto negativo, en la desgranulación y por lo tanto es un *feedback* negativo, y c) fosforilación de los factores de transcripción, que promueve la síntesis de diferentes citocinas y quimiocinas (fig. 2). La simple unión de IgE a los receptores FcεRI de los mastocitos causa un aumento de su supervivencia y activación^{7,8}. Los mastocitos también se pueden activar directamente por diversas sustancias biológicas como neuropéptidos, quimiocinas y la anafilotoxina C5a de la vía del complemento.

Los mediadores secretados por estas células pueden clasificarse en preformados y neosintetizados. Los preformados se almacenan en los gránulos: la histamina, la heparina, la serotonina, las cininas, las proteasas neutras y los proteoglucanos. Todos ellos se liberan inmediatamente tras la activación celular. Los neosintetizados se liberan como consecuencia de la activación celular: citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y las interleucinas IL-4, IL-13, IL-15 e IL-16, diversas quimiocinas, el PAF, la prostaglandina D2, el leucotrieno C4, los factores de crecimiento y los angiogénicos, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) (fig. 3).

La histamina tiene múltiples funciones en los procesos fisiológicos y patológicos, y afecta a diversos sistemas: nervioso, gastrointestinal, endocrino, circulatorio e inmunitario. La principal fuente de histamina del organismo se halla en los mastocitos y basófilos. La histamina induce la contracción del músculo liso bronquial e intestinal y, en cambio, relaja la musculatura lisa de los vasos. Al dilatar los vasos sanguíneos de menor calibre produce hiperemia, disminución de la resistencia periférica total, hipotensión arterial, aumento de

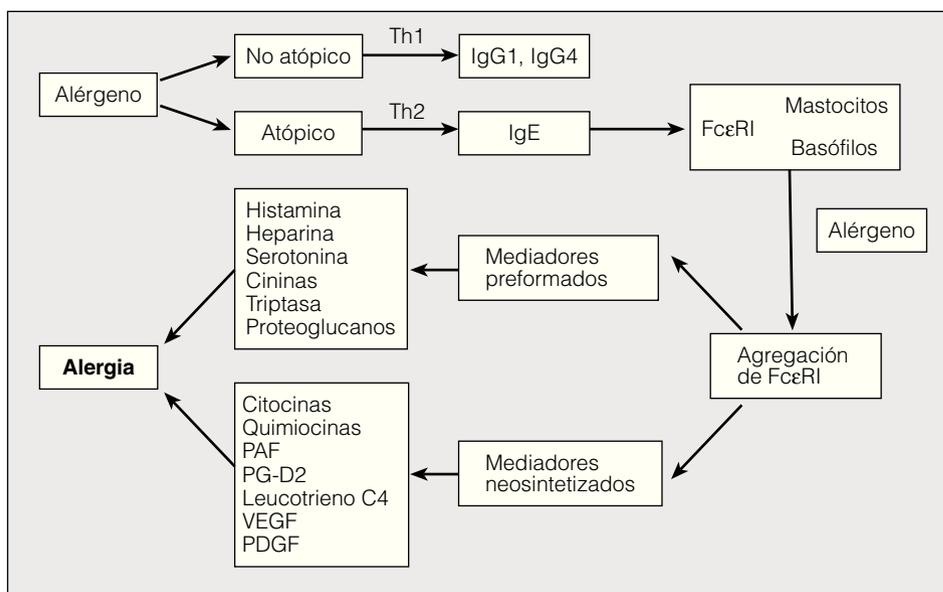


Fig. 3. Secuencia de acontecimientos en una reacción alérgica.

la permeabilidad capilar y formación de edemas. También estimula las terminaciones nerviosas y produce prurito y dolor. La histamina es capaz de promover la maduración de las células dendríticas, en las que estimularía la secreción de IL-10 e inhibiría la producción de IL-12, lo que promovería la inducción de respuestas del tipo Th2.

Los mediadores lipídicos más importantes secretados por los mastocitos son los derivados del metabolismo del ácido araquidónico, que se generan por la vía de la ciclooxigenasa (prostaglandina D2) y la lipooxigenasa (leucotrienos y el PAF). Todos ellos tienen propiedades broncoconstrictoras y vasodilatadoras y ejercen un efecto quimiotáctico en los neutrófilos, eosinófilos y monocitos.

Las proteasas neutras de serina son las proteínas más abundantes de los gránulos secretores de los mastocitos y, entre ellas, la triptasa. La presencia de triptasa en los líquidos biológicos es un indicador de activación de los mastocitos.

Los mastocitos producen un amplio espectro de citocinas y factores de crecimiento: IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-15, IL-16, TNF- α , el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), VEGF, PDGF y varias quimiocinas^{9,10}. Los basófilos tienen una capacidad de producción de citocinas más limitada que los mastocitos.

Eosinófilos

Los eosinófilos están en la piel y las mucosas y tienen una participación relevante en el desarrollo de los procesos alérgicos, pues producen daño al epitelio respiratorio y a la musculatura lisa bronquial y potencian la reacción inflamatoria local. El eosinófilo alcanza el foco inflamatorio de forma similar a como lo hacen las restantes poblaciones leucocitarias: primero se produce un rodamiento (*rolling*) de los eosinófilos sobre las células endoteliales de los vasos sanguíneos mediado por la selectina-P del eosinófilo y su ligando el PSLG-1 del endotelio; en segundo lugar, aumenta la afinidad de la integrina del eosinófilo VLA-4 (*very late activation antigen-4*) por el VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) del endotelio por la acción de diversas quimiocinas como las eotaxinas 1, 2 y 3 y el RANTES (*regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted*), lo que permite la adhesión del eosinófilo a la célula endotelial; después, el eosinófilo atraviesa el endotelio y alcanza el tejido inflamado, donde puede permanecer por períodos prolongados (semanas), favorecido por las citocinas presentes en ese microambiente (IL-3, IL-5 y GM-CSF). La estimulación de los eosinófilos por el entrecruzamiento de las IgE conlleva la secreción de un amplio conjunto de citocinas: IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-18, TGF- α y TGF- β , quimiocinas como el RANTES y la eotaxina 1, mediadores lipídicos como el PAF y el LTC4. Estas moléculas tienen efectos proinflamatorios que producen un aumento de la adhesión, el tráfico celular, la activación y regulación de la permeabilidad vascular, la secreción de moco y la contracción de la musculatura lisa^{11,12}.

Células T reguladoras

Las respuestas alérgicas se caracterizan por una polarización hacia una respuesta de tipo Th2 gracias a la presencia de IL-4 producida por células NKT. Se considera que las reacciones alérgicas tienen relación con un defecto en la actividad supresora ejercida por las células Treg (CD4+, CD25+, FOXP-3+) en el desarrollo de la respuesta Th2¹³. La función desempeñada por los Treg en la tolerancia a los alérgenos ambientales se pone de manifiesto en los pacientes que carecen de Treg debido a mutaciones en el gen *FOXP-3*, en un síndrome denominado IPEX (*immune dysfunction polyendocrinopathy enteropathy X-linked*), denominado en castellano disfunción alérgica-autoinmunitaria relacionada con el cromosoma X. Los pacientes con este síndrome, descrito por primera vez en 1982, desarrollan un eccema intenso, elevadas concentraciones de IgE, eosinofilia y alergias alimentarias y, por lo general, fallecen durante los primeros años de vida. También, en modelos animales del asma, se demostró que las células Treg productoras de TGF- β reducen eficazmente la hiperreactividad bronquial¹⁴⁻¹⁶.

El desarrollo de las reacciones alérgicas podría estar relacionado con alteraciones cuantitativas y cualitativas de la población de células NKT. Así, en los pulmones de pacientes asmáticos se demostró la presencia de éstas y grandes cantidades de IL-4 e IL-13 producidas tanto por las células NKT como por las células epiteliales de la mucosa bronquial.

Factores genéticos predisponentes

Los estudios en familias de atópicos han identificado regiones en los cromosomas 11q y 5q que parecen implicados en la alergia. El cromosoma 11 codifica la cadena β del Fc ϵ RI para la IgE, mientras que el cromosoma 5 lo hace para las citocinas: IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12, IL-13 y el GM-CSF. Muchos estudios han demostrado una asociación entre la producción de IgE frente a determinados alérgenos y ciertos alelos de clase II del sistema HLA, de lo que se deduce una relación entre ciertas combinaciones péptido-clase II y la generación de respuestas del tipo Th2. Sin embargo, las alergias a medicamentos como la penicilina no muestran asociaciones con alelos de clase II ni con la presencia o ausencia de atopia. Existe la posibilidad de que la atopia, en sus manifestaciones de asma, rinitis y eccema, esté determinada por genes diferentes en poblaciones diferentes. Se ha demostrado que varios polimorfismos genéticos influyen en los trastornos alérgicos. Así, polimorfismos en el promotor de la IL-13 parecen estar asociados con hiperreactividad bronquial, mientras que polimorfismos en los genes que codifican para su receptor estarían relacionados con la concentración sérica de IgE. Polimorfismos en la región del promotor de IL-4 se asocian con niveles elevados de IgE en individuos atópicos. Polimorfismos en el gen que codifica para el CD14 se relacionan con elevadas cantidades de IgE sérica. La predisposición a producir anticuerpos del tipo IgE específicos para alérgenos se relaciona con determi-

andos alelos del complejo principal de histocompatibilidad (p. ej., el alelo DRB1 1501 tiene relación con las respuestas alérgicas al polen de ambrosía)^{17,18}.

Además de los factores genéticos, los ambientales también parecen estar implicados en el desarrollo de la alergia atópica. Así, las diferencias en la exposición a infecciones en la niñez, la polución ambiental, las concentraciones de alérgenos y los cambios en la dieta son factores que parecen influir en la predisposición a las alergias. Un hecho confirmado y relacionado con estos factores es que en las regiones más avanzadas económicamente se registra un aumento de la alergia atópica y el asma¹⁹.

Efectos clínicos de las reacciones alérgicas

El síndrome clínico producido por una reacción alérgica depende de 3 factores: la cantidad de IgE específica presente, la vía de introducción del alérgeno y la dosis de alérgeno. Si el alérgeno se introduce directamente en sangre o indirectamente por el intestino, se activan los mastocitos del tejido conectivo asociado a los vasos sanguíneos, y se produce un choque anafiláctico. Son los casos de la penicilina, la picadura de insectos y ciertos alimentos en individuos susceptibles. Para diagnosticar reacciones anafilácticas recientes u otras reacciones secundarias a la activación sistémica de mastocitos, se utiliza la determinación de la triptasa sérica. La triptasa sérica es una proteasa neutra, sintetizada por el mastocito, que tiene una vida media de 60-90 min. Inmediatamente después de una reacción anafiláctica sistémica, el paciente no responde a las pruebas de alergia cutánea; ello se debe a la depleción masiva de los gránulos de los mastocitos. Este fenómeno se conoce con el nombre de taquifilaxia y tiene una duración de 72-96 h tras la reacción anafiláctica.

Otra ruta de entrada de los alérgenos es la aérea, por inhalación; en este caso la manifestación clínica suele quedar limitada a rinitis o conjuntivitis (si el alérgeno se deposita en la conjuntiva ocular). Sin embargo, algunos individuos, debido a la activación de los mastocitos de la submucosa de las vías aéreas bajas, desarrollan asma. Aunque ésta se produce como respuesta a un alérgeno, la ulterior inflamación crónica puede perpetuarse en ausencia de nuevas exposiciones a ese alérgeno, debido a irritantes químicos como el humo de los cigarrillos o por infecciones virales o bacterianas. Cuando la entrada del alérgeno se produce por la epidermis o en la dermis, tiene lugar una reacción alérgica local que se traduce en hinchazón y enrojecimiento de la piel. Unas 8 h más tarde, en algunos individuos se produce una reacción tardía, más extensa y sostenida. Otro tipo de reacción alérgica cutánea es la urticaria, que aparece como consecuencia de la ingestión de determinados alimentos por individuos susceptibles, cuando los alérgenos penetran en el torrente circulatorio y alcanzan la piel. Precisamente, los alergólogos aprovechan la reacción cutánea para probar si un individuo es alérgico a un determinado alérgeno: lo inyectan en muy pequeñas cantidades intradérmicamente y observan si se produce una reacción cutánea.

Tratamiento de la alergia

Los medicamentos más utilizados tienen su efecto en el tratamiento de los síntomas de las reacciones alérgicas y en la limitación de la respuesta inflamatoria producida. La epinefrina se utiliza para tratar las reacciones anafilácticas; los broncodilatadores inhalables, que actúan en los receptores betaadrenérgicos y relajan la musculatura, se usan para el tratamiento de los ataques agudos de asma; los antihistamínicos se aplican en la urticaria gracias a su efecto bloqueador de los receptores H1; los corticoides se emplean para tratar los cambios inflamatorios crónicos del asma, rinitis y eccema.

Un tratamiento más efectivo consistiría en evitar que se produjera la respuesta alérgica. En este sentido se han desarrollado diversas estrategias: la utilización de anticuerpos monoclonales anti-IgE humanizados, que se unían a las moléculas de IgE y bloquearían su capacidad de interactuar con los receptores FcεRI. Otra estrategia son las construcciones moleculares de fragmentos Fc de las IgE (carentes de las regiones variables de las IgE), capaces de bloquear los FcεRI, pero incapaces de unirse a los alérgenos y, por tanto, de desencadenar la desgranulación de los mastocitos.

Finalmente, existe una estrategia encaminada a modificar la respuesta de producción de anticuerpos en los individuos atópicos, denominada desensibilización. Ésta consiste en pasar desde una respuesta dominada por las IgE a otra dominada por las IgG. Los anticuerpos del tipo IgG bloquearían las posteriores exposiciones al alérgeno y evitarían la activación de los mecanismos efectores de la respuesta IgE. En la práctica, la desensibilización consiste en la administración sucesiva de dosis crecientes del alérgeno, empezando con dosis muy pequeñas. La desensibilización se ha mostrado efectiva en muchos enfermos atópicos. Sin embargo, existe el riesgo de provocar una respuesta anafiláctica. Por este motivo, la tendencia es realizar estas desensibilizaciones no con la molécula alergénica completa, sino con péptidos alergénicos²⁰. Actualmente se conoce las secuencias de aminoácidos de muchos alérgenos y es posible sintetizar fragmentos de sus moléculas. Los péptidos alergénicos son incapaces de unirse a las moléculas de IgE en la superficie de los mastocitos y, por lo tanto, de desencadenar una respuesta alérgica. Sin embargo, sí que son capaces de unirse al receptor de los linfocitos T específicos y de causar su anergia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rossi M, Young JW. Human dendritic cells: potent antigen-presenting cells at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Immunol.* 2005;175:1373-81.
2. Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature Immunol.* 2004;5:987-95.
3. Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:395-425.
4. Randolph GJ, Angeli V, Swartz MA. Dendritic cell trafficking to lymph nodes through lymphatic vessels. *Nature Rev Immunol.* 2005;5:617-28.

5. Mowen KA, Glimcher LH. Signaling pathways in Th2 development. *Immunol Rev.* 2004;202:203-22.
6. Lambrecht BN. Dendritic cells and the regulation of the immune response. *Allergy.* 2005;60:271-82.
7. Kawakami T, Kitaoura J. Mast cell survival and activation by IgE in the absence of antigen: A consideration of the biologic mechanisms and relevance. *J Immunol.* 2005;175:4167-73.
8. Bruhns P, Frémont S, Daëron M. Regulation of allergy by Fc receptors. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:662-9.
9. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimboldeston MA, et al. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:749-86.
10. Galli SJ, Nakae S, Tsai M. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nature Immunology.* 2005;6:135-42.
11. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol.* 2006;24 Suppl 5:1-28.
12. Adamko DJ, Odemuyiwa SO, Vethanayagam D, et al. The rise of the phoenix: the expanding role of the eosinophil in health and disease. *Allergy.* 2005;60:13-22.
13. Ziegler SF. FOXP3: Of mice and men. *Annu Rev Immunol.* 2006;24 Suppl 7:1-18.
14. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: Novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:961-8.
15. Romagnani S. Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? *Allergy.* 2006;61:3-14.
16. Hawrylowicz CM. Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation. *J Exp Med.* 2005;202:1459-63.
17. Kondo N, Matsui E, Kaneko H, et al. Genetic defects in downregulation of IgE production and new genetic classification of atopy. *Allergology International.* 2004;53:77-85.
18. Vercelli D. Genetic regulation of IgE responses: Achilles and the tortoise. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:60-4.
19. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology.* 2004;112:352-63.
20. Linhart B, Valenta R. Molecular design of allergy vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:646-55.