

## LA IgE: PAPEL BIOLOGICO Y PATOLOGICO

Cuando a comienzos de la década del 60 los esposos Izhisaca ~~identificaron la inmunoglobulina que luego fue denominada IgE~~ <sup>así como una nueva</sup> ~~esta fue identificada con la que había sido conocida hace varios años como reagina~~ <sup>esta fue identificada con la que había sido conocida hace varios años como reagina</sup> se llegó a creer, de modo inmediato, que la IgE era ~~la~~ <sup>la</sup> Inmuno ~~g~~ Globulina de la Alergia y la Anafilaxis.

Cuando, en los años siguientes, se simplificaron y perfeccionaron las técnicas para la identificación y dosificación de la IgE y su estudio se extendió también a pacientes no alérgicos, se encontró, con sorpresa, que esta inmuno <sup>esta presente</sup> globulina ~~se encuentra~~ <sup>ha alcanzado</sup> también en individuos sanos y normales. Mientras tanto otras investigaciones ~~encontraron~~ cierta relación entre el aumento de la IgE y la presencia ~~y actividad~~ de los ~~leucocitófilos~~. Desde mucho tiempo atrás se había encontrado que en ciertas parasitosis, en especial <sup>en las</sup> helmintiasis, se producía un aumento bastante apreciable de los eosinófilos de la sangre periférica e inclusive uno de los síndromes fue denominado ~~como~~ "eosinofilia tropical".

Llegada la época de la dosificación de la IgE y aplicada la técnica al estudio de los pacientes parasitados se encontró que en estos la concentración de dicha inmuno globulina estaba aumentada y en algunos casos a cifras sumamente altas, mucho más de lo que se veía frecuentemente en los pacientes alérgicos.

La IgE dejó así de ser la inmuno globulina de la alergia y <sup>se planteó</sup> ~~ahora se~~ <sup>que</sup> ~~planteaba~~ divisiones <sup>que cumplía</sup> ~~en el campo fisiológico y patológico~~ cumplía dicho anticuerpo.

### Los mecanismos de defensa inmune.

Existen algunos mecanismos que se han ido desarrollando a lo largo de la escala zoológica, en los vertebrados para su defensa contra la agresión biológica de micro-organismos, desde virus, pasando por bacterias hasta parásitos pluricelulares y de gran tamaño; también se han desarrollado mecanismos de defensa ~~también~~ contra la posible agresión de simples agentes químicos o biológicos como pólenes o esporas de hongos, etc.

Pasaré ~~rápida~~, en forma muy breve y sobre-esquematizada de pocos de estos mecanismos, tratando de abrir camino a la interpretación del papel fisiológico y patológico de la IgE.

#### 1) El linfocito citotóxico.

El ~~linfocito~~, que es una célula que aparece ya en los peces, es filogenéticamente, un antiguo defensor del organismo de los vertebrados y,

consecuentemente de la especie humana. Un mecanismo muy sencillo está a cargo del ~~linf~~ linfocito T citotóxico. Participa en la defensa antiviral. El virus penetra en la célula del huésped, pero al penetrar deja parte de su cubierta proteínica en la membrana celular, esta proteína, adherida a la membrana actúa como un antígeno. La célula, como todas las del organismo está provista por cadenas polipeptídicas que se proyectan hacia el exterior de la membrana y conocidas como el complejo mayor de histocompatibilidad o proteínas de la clase I (MHC -I). El linfocito T citotóxico, al encontrar a la célula con los elementos ya anotados, es decir la proteína viral antígenica y el MHC, como tiene receptores para las dos substancias, se une a la célula infectada a través del doble receptor y ejerce su efecto citotóxico, de modo que la célula se destruye con los virus que contenía.

Este mecanismo es una especie de lucha cuerpo a cuerpo en la que cada linfocito T tiene que destruir a la célula infectada o peor todavía cuando son varios linfocitos los que engloban a la célula infectada. Implica un gran derroche de células defensoras y sucede que en la genética de una infección viral, este mecanismo aunque puede ser eficiente en las primeras horas o días más tarde, dada a la rapidez de invasión de los virus resulta ineficiente.

## 2) Inmunidad mediada por anticuerpos (inmunidad humoral)

En un esquema muy simplificado podemos mediar la cadena de eventos biológicos con el macrófago que es capaz de engullirse a la bacteria o microorganismo y luego "procesarlo", es decir convertirlo en piezas moleculares más pequeñas. Algunas de estas proteínas son excretadas hacia la membrana celular del macrófago, a las cercanías de otra doble cadena polipeptídica conocida como el complejo mayor de histocompatibilidad - II (CMH-II), una de cuyas dos cadenas polipeptídicas es mayor que en el complejo I. Este doble receptor se une selectivamente con células T inmaduras, que son seleccionadas, en forma clonal. Esta unión con el macrófago hace que éste secrete una especie de hormona, la llamada interleuquina I<sub>1</sub> que actúa sobre la célula T y le estimula a su rápida proliferación; proceso que continúa mientras haya macrófagos presentadores del antígeno, según lo mencionado anteriormente. Muchas de estas células maduran en lo que se denomina célula T ayudadora.

Por su cuenta la célula B también es capaz de proceder, inicialmente en forma semejante al macrófago. Está provista de su MHC - II y es capaz de engullir al antígeno y procesarlo y fracciones protéicas de éste presentar en su membrana en asociación al complejo de histocompatibilidad.

La B provista así de este doble receptor, se une selectivamente a la correspondiente célula T ayudadora y de esta unión resulta la secreción de la interleuquina II, por parte de la célula ayudadora, substancia que estimula la multiplicación y maduración de las células B, la mayoría de las cuales se diferencian en las células plasmáticas o plasmocitos que comienzan a producir el anticuerpo correspondiente y un número de ellas que se transforman en células "memorias".

~~Las~~ Células plasmáticas son capaces de producir miles y millones de inmunoglobulinas, supongamos de la clase G (IgG). Estos anticuerpos van a unirse a los receptores de la membrana del micro organismo invasor o de las proteínas que actúan antigenicamente, formando complejos inmunes que luego son fagositados por los fagocitos.

Más tarde actúa una tercera célula T, llamada "supresora" que inhibe la respuesta inmune. Puede así, haber concluido la infección y el organismo queda rico por una parte en células con memoria y por otra en anticuerpos específicos.

De esta manera se ha desarrollado un mecanismo grandemente amplificador de la defensa inmune. Sin duda, es mucho más eficiente que el que está a cargo de sólo los linfocitos citotóxicos. Además, hay que mencionar que los dos mecanismos descritos y otros adicionales, pueden entrar en acción en una misma infección.

3) Complemento y substancias vasoantiguas.

Maravilloso como parece el mecanismo de defensa descrito antes, seguramente no es eficiente en ciertos casos, pues se han desarrollado otros mecanismos defensivos en los que participan substancias vasoactivas, que producen vasodilatación y afluencia de mayor cantidad de sangre y con ella de las diferentes células blancas, hacia el sitio amagado por la agresión.  
*En este mecanismo hay activación del complemento.*

Una de las primeras consecuencias de la activación del complemento es la producción de substancias vasoactivas y quimiotácticas que cumplen la función mencionada y por consiguiente favorecen la defensa del huésped. Para no distraer la atención del tema principal, no entraremos en los detalles de la compleja, pero altamente interesante, "cascada" del complemento.

4) Mastocito, basófilo y IgE.

En el desarrollo filogenético hay dos células, el mastocito y el basófilo que se han especializado y se han convertido en fábricas de bombas químicas. Dentro de sus gránulos se acumulan substancias vasoactivas, como

la histamina algunas prostalandinas y leucotrienos, así como otros factores, entre ellos un factor quimiotáctico del ~~eocinófilo~~. Las prostagrandinas y sobre todo los leucotrienos tienen una potencia vasoactiva enorme, figuran entre las substancias farmaco<sup>l</sup> dinámicamente <sup>mas</sup> activas ~~mas~~ potentes que se conocen.

La IgE, sintetizada por células B, semejantes a las que se describió anteriormente, pero especializadas en la producción de este anticuerpo, por su extremo Fc tiende a unirse a la membrana del mastocito y el basófilo ~~en con~~ lo cual va a convertirse en el gatillo disparador de liberación de los mediadores químicos. Clásicamente se dice que la IgE es un anticuerpo pésil, es decir que tiende a fijarse en las células, particularmente en las dos mencionadas anteriormente. Pero en los últimos años se ha encontrado que la IgE se encuentra también en la secreciones exocrinas tanto del tracto gastrointestinal como de las vías respiratorias, por lo que se especula que al igual que la IgA, también es un anticuerpo excretorio que debe jugar, ~~el papel~~ directamente, en las secreciones externas de dichas vías, algún papel protector.

Cuando en un segundo momento el antígeno entra en el organismo y se une a dos moléculas de IgE, haciendo como puente, se activa el mastocito o el basófilo y descarga su contenido de substancias vasoactivas que, a su vez, determinan un gran foco de inflamación que, en forma directa y sobre todo atrayendo mayor cantidad de células blancas de la sangre hacia el sitio, tienden a eliminar al intruso o por lo menos a localizar el sitio de la invasión. Se produce el tan conocido fenómeno de la degranulación de los mastocitos y los basófilos.

##### 5) IgE y parásitos.

La supervivencia de los mamíferos superiores ha sido posible, quizás, gracias al desarrollo de más complejos y eficientes sistemas inmunes para luchar y triunfar no solamente contra virus y bacterias sino también contra animales o plantas de estructura pluricelular. La respuesta de los mamíferos, en especial frente a los helmintos, antes que a los protozoarios, está estrechamente ligada a la producción de la IgE.

En experiencias de laboratorio se ha encontrado en ratas que la infestación con helminto la administración de extractos de ellos, produce <sup>estimulante</sup>

un aumento de la producción de las células B, productoras de IgE. Las células T producen un factor soluble que estimulan la proliferación de las células B y se producen, además, linfocinas que reclutan un mayor número

de células B. Varios productos solubles del parásito actúan como mitógenos de la célula B, de modo que la proliferación de los clones correspondientes de células B atiende a diferentes estímulos y mecanismos. Por último se produce una enorme cantidad de inmunoglobulina E. Al parecer, esta estimulación masiva de células B, muchas de ellas estimuladas no específicamente, da ~~con~~ consecuencia el que sólo alrededor de un 10% de las IgE sintetizadas, sean específicas contra el parásito. Además en esta fase, muchos otros antígenos que en otras circunstancias no habrían producido la secreción de IgE, inducen a la producción de este anticuerpo.

Sobreviene la siguiente fase con la participación de los mastocitos y basófilos, los mismos que tanto por la acción específica de los antígenos sobre las IgE <sup>com</sup> por acción inespecífica debido a que otras substancias pueden hacer de puente entre dos IgE, se produce la liberación de los mediadores químicos los cuales contribuyen, por una parte, a la eliminación de los parásitos por la luz intestinal y por otra en forma directa e indirecta a provocar la muerte o destrucción del parásito.

#### 6) La participación del eocinófilo.

En la lucha biológica contra los agresores, de la lucha cuerpo a cuerpo se pasó a otra en la que se dispuso de grandes cantidades de infantería, representada por las células T y B y sobre todo por los anticuerpos, luego se ha pasado a una lucha química y finalmente vienen los tanques y la artillería pesada.

Los mastocitos, como se mencionó anteriormente, entre las substancias que liberan se encuentra el factor quimiotáxico de los eocinófilos. También los macrófagos comprometidos en esta lucha, son capaces de producir este factor quimiotáctico. Entran pues en función los eocinófilos activados, los cuales tienen un efecto citotóxico para varios tipos de parásitos.

El eocinófilo, en sus gránulos, tiene dos tipos de proteínas que interesan desde este punto de vista, la llamada proteína básica mayor (MBP) y la proteína catiónica del eocinófilo (ECP). Ambas, pero especialmente la proteína catiónica tiene una alta actividad tóxica contra los parásitos.

Pero no son estas las únicas substancias con actividad antiparasitaria que tiene el eocinófilo. Algunas de sus proteínas, y en especial la peroxidasa, en determinadas circunstancias también tiene también tiene efectos directos sobre los parásitos y sobre todo contribuye a la degranulación de los mastocitos. También es capaz, unida a células tumorales, de potenciar el efecto citotóxico del macrófago hacia las propias células tumorales.

les. En definitiva, el eosinófilo contribuye en forma directa o indirecta tanto a la destrucción de los parásitos cuanto a su eliminación, ~~favoreciendo a la destrucción de células del propio hospedador~~.

Además, el eosinófilo contiene ~~la~~ estaminasa y aril sulfatasa que contribuyen a inactivar a estas substancias cuando han dejado de ser útiles en la lucha inmune, también puede fagocitar a las quininas y otros residuos de la contienda inmune.

Finalmente el eosinófilo produce leucotrieno C-4 (LPC4) que al estimular las contracciones intestinales contribuye a la eliminación mecánica de los parásitos.

### 7) IgE y alergia.

Desde que a comienzos del presente siglo se asumió la palabra alergia hasta los presentes días, se ha acumulado una cantidad fabulosa de datos, informaciones, y conocimientos, en general, sobre la alergia y los alérgicos, no obstante nos hacen falta algunas piezas del rompecabezas que permitan explicar algunos de los por qué, los cómo y los cuándo.

Tal como aparece, en la evolución biológica, el mecanismo inmune a través de la IgE, los mastocitos y basófilos y finalmente el eosinófilo son de tipo defensivo. Por qué en ciertos pacientes, en los alérgicos, se vuelve ~~en~~ un mecanismo autoagresivo?. Por qué en ellos, si este es el caso, se produce la IgE, en grandes cantidades, contra antígenos ambientales que en la mayoría de los individuos no se produce?. Hay muchas cifras estadísticas que, en diferentes países del mundo, con poblaciones pertenecientes a diferentes razas o grupos étnicos, revelan la proporción de alérgicos. También a comienzos del presente siglo se acuñó la palabra atopía, justamente para significar esa situación genética proclive al desarrollo de enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis, el ~~el~~ ecema. En años recientes se han efectuado progresos muy significativos en la parte genética de la alergia pero aún hacen falta nuevos conocimientos. En un capítulo que quizá diga la última palabra sobre por qué existen pacientes alérgicos.

En el alérgico el mecanismo de producción de la IgE y su fijación a los receptores del mastocito y el basófilo opera en forma muy semejante a la descrita anteriormente. La diferencia fundamental está en que el antígeno responsable de la producción de la IgE son substancias en apariencia inocuas o no agresivas como proteínas de los propios alimentos y pólenes u hongos anemófilos o polvo de habitación en el cual uno de los componentes fundamentales serían proteínas de ácaros.

En la reacción desencadenante el antígeno se liga a dos IgE de los que rodean la membrana del basófilo o el mastocito y se dispara la cadena

de eventos químicos que da por resultados la liberación de las substancias farmacodinámicamente activas conocidas como los mediadores de la reacción alérgica o anafiláctica. El resultado final de esta compleja activación inmunológica, la liberación de mediadores químicos y otros fenómenos patológicos, es la producción del síndrome alérgico. En el caso de la reacción anafiláctica, como en los sensibilizados a la penicilina la liberación de mediadores químicos y con ello la reacción puede ser tan violenta que puede ocasionar la muerte del paciente en pocos minutos. De nuevo cabe la pregunta, por qué el mecanismo inmune protector, se volvió tan autoagresivo contra el propio paciente?.

Se especula sobre los posibles mecanismos de la falla "inmune" que da por resultado la alergia y la anafilaxia. De un lado se considera la posibilidad de que el alérgico es un hiperproductor de un IgE, según lo demuestran ciertas experiencias. Por otra parte otras experiencias y quizá las más, demuestran que la falla está en la ineficiencia de las células T supresoras que deberían entrar en juego en los últimos momentos de la reacción inmune, justamente para auto limitar el fenómeno. En los alérgicos o las células T supresoras son ~~in~~eficientes o la función de ellas es un número no apropiado. Por fin, parece que ambos mecanismos se encuentran en juego en los alérgicos.

Linfocitos de pacientes con elevados niveles sanguíneos de IgE, invitro, son capaces de sintetizar espontáneamente la IgE, en <sup>caFEt</sup> unidades relativamente grandes, en tanto que no sucede lo mismo con los linfocitos de pacientes normales. Células T de pacientes alérgicos liberan factores que estimulan la síntesis de la IgE. Las células T que producen este factor potencializador pertenecen a la clase T4+. En cambio las T supresoras, pertenecen a la clase T8+. En el suero de los hiperproductores de IgE, es posible obtener una substancia de bajo peso molecular que potencializa la síntesis de la IgE. En cambio en el suero de los pacientes normales no alérgicos, se encuentra una substancia de peso molecular bajo que se liga al factor de supresión de la IgE, e inhibe su síntesis. Por las maféresis puede retirarse el factor estimulante de la síntesis y al agregar suero de paciente normal, se consigue la disminución de la síntesis de la IgE, es decir el suero normal proporcionó un factor de supresión.

La concentración sanguínea de la IgE varía ampliamente, tanto en individuos normales como en alérgicos. Se consideran valores normales desde 0,4 a 80 IU/ml que equivalen a 1 a 200 ng/ml, valores superiores a límite mayor, se consideran indicativos de un proceso alérgico, pero hay que

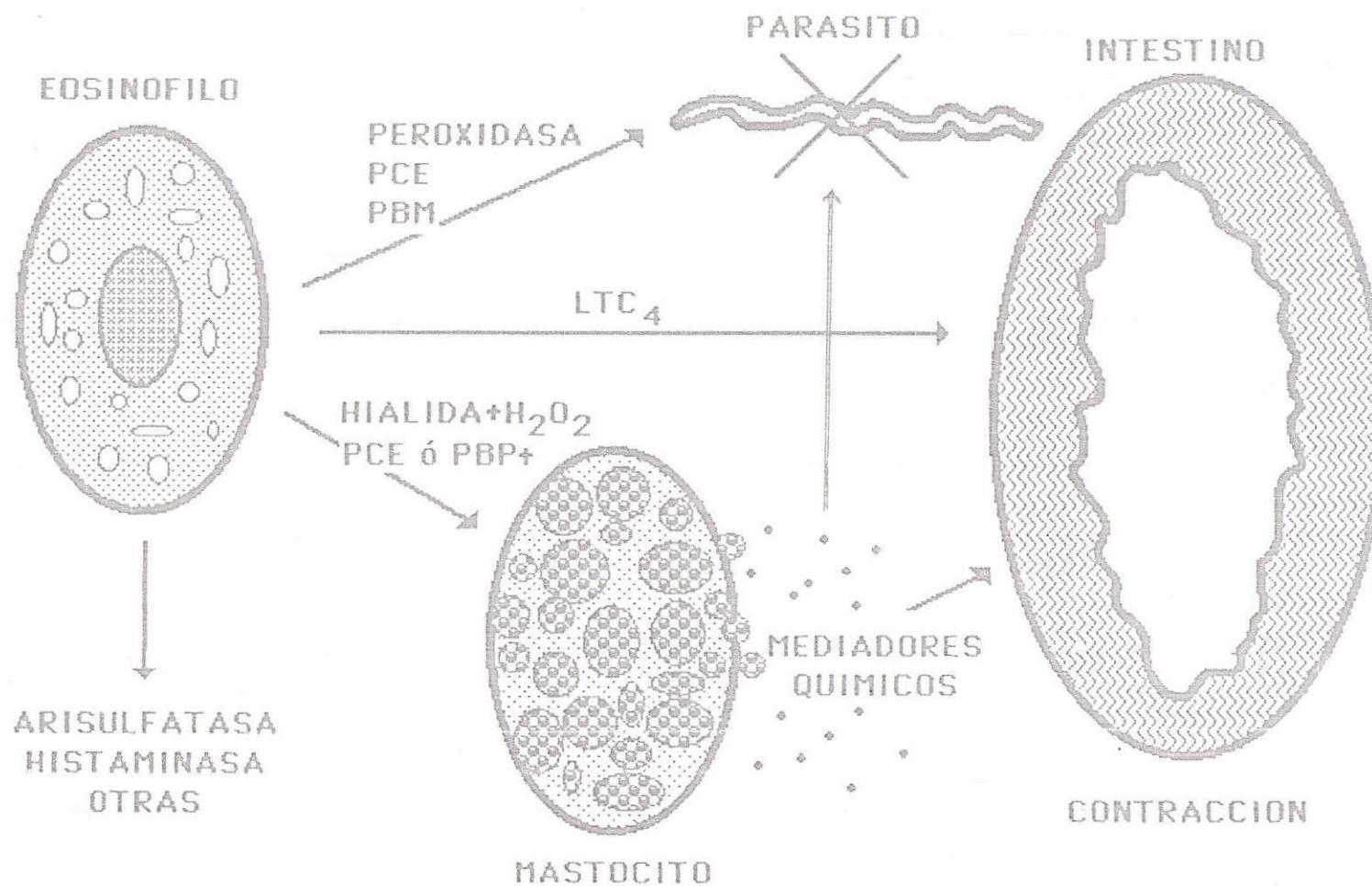
tener en consideración factores ambientales como la prevalencia de parasitosis. Efectivamente donde las ~~helmintiásis~~ son frecuentes, cifras mucho más altas que las normales pueden encontrarse en individuos no alérgicos. También hay alérgicos con cifras <sup>que se ubican</sup> comprendidas dentro del amplio margen indicado para lo normal, de manera que hay una superposición de valores.

La producción de la IgE comienza muy tempranamente en la vida. Entre la décima a undécima semana de vida fetal, aparecen ya células B, productoras de IgE. Sin embargo la producción de IgE en el feto es muy escasa. En la sangre del cordón umbilical, cuando hay concentraciones identificables, son inferiores a 0,5 y U/ml. ~~Después~~ Aproximadamente en el 50% de recién nacidos no es identificable la IgE. Despues del nacimiento aumenta la concentración de la IgE, pero de modo diferente al de otras inmunoglobulinas. Aproximadamente a los tres años de edad la concentración llega a los tres años del adulto, pero continúa aumentando hasta edades comprendidas entre los ocho y quince años. A partir de esa edad disminuye la concentración hasta aproximadamente los 70 años.

En los pacientes alérgicos, el nivel total de IgE del suero, se correlaciona positivamente con la intensidad, duración y multiplicidad de las sensibilidades alérgicas.

#### 8) Aumento de la IgE en otras enfermedades.

A más de las ~~helmintiásis~~ y los estados alérgicos, puede haber aumento de la IgE en otras enfermedades como el Síndrome de Wiskott-Aldrich, en la enfermedad de Hodgkin, <sup>en</sup> el mieloma de IgE y otras también en algunos de los casos de <sup>reacción de</sup> injerto contra huésped. En el Síndrome primeramente enunciado puede encontrarse niveles altos, que puede exceder las 10.000 y U/ml.



PARASITOSIS CON AUMENTO DE IgE EN SANGRE

HELMINTIASIS:

A. MEMATODOS:

ANQUILOSTOMIASIS  
(ANQUILOSTOMA Y NECATOR)  
ASCARIDIASIS  
CAPILARIASIS  
FILARIASIS  
ONCOCERCOSIS  
TOXOCARIASIS  
TRIQUINOSIS

B. CESTODOS:

EQUINOCOCOSIS  
(HIDATIDOSIS)

C. TREMATODOS:

ESQUISTOSOMIASIS

HONGOS:

ASPERGILLOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA

HELMINTO

