

LA I g E: PAPEL BIOLÓGICO Y PATOLÓGICO

Cuando a comienzos de la década del 60 los esposos Izhisaca ^{aislaron una} ~~identifi-~~
^{nueva} ~~caron~~ la inmunoglobulina que luego fue denominada IgE, ^{esta fue identificada con la} ~~como la~~ ^{historia} ~~substancia~~
que ^{por años fue} ~~había sido~~ conocida ^{teóricamente} ~~hace varios años~~ como reagina, se llegó a creer,
de modo inmediato, que la IgE era ~~la~~ ^{la} InmunoGlobulina 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 inmuoglobulina ^{esta presente} ~~se encuentra~~ también en individuos sanos y normales.
Mientras tanto otras investigaciones ^{hallaron} ~~encontraron~~ cierta relación entre el
aumento de la IgE y la presencia y actividad de los eosinófilos. Desde
mucho tiempo atrás se había encontrado que en ciertas parasitosis, en espe-
cial, ^{en los} ~~hel~~ helminthiasis, se producía un aumento bastante apreciable de los eo-
sinófilos de la sangre periférica e inclusive uno de los síndromes fue de-
nominado ~~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 éstos la con-
centración de dicha inmuoglobulina 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 inmuoglobulina de la alergia, ^{se planteó entonces} ~~y ahora se~~
~~planteaban~~ ^{que} ~~divisiones 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 agre-
sión biológica de micro-organismos, desde virus, pasando por bacterias
hasta parásitos pluricelulares y de gran tamaño; también se han desarro-
llado mecanismos de defensa ~~también~~ ~~contra~~ la posible agresión de simples
agentes químicos o biológicos como pólenes o esporas de hongos, etc.

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

1) ^{El lin} Leucocito citotóxico.

^{El lin} Leucocito, que es una célula que aparece ya en los peces, es filoge-
néticamente, un antiguo defensor del organismo de los vertebrados y,

consiguientemente de la especie humana. Un mecanismo muy sencillo está a cargo del ^{lin}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}equipo 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 antigénica y el MHC, como tiene receptores para las dos sustancias, se une a la célula infectada a través del ^{cadena polipeptídica que actúa como}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 se necesitan para}que engloban a la célula infectada. Implica un gran derroche de células defensoras y sucede que en la ^{genética}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 ^{resumir}mediar la cadena de eventos biológicos ^{comenzando con}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 ^(IL-1)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 proteicas 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 la célula^S 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 antigénicamente, formando complejos inmunes que luego son fagocitados 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 sustancias vaso^{activas}antiguas.

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 sustancias 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, no hay activación del complemento.

Una de las primeras consecuencias de la activación del complemento es la producción de sustancias 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 sustancias vasoactivas, como

la histamina algunas prostalandinas y leucotrienos, así como otros factores, entre ellos un factor quimiotáctico del eocinófilo. Las prostaglandinas y sobre todo los leucotrienos tienen una potencia vasoactiva enorme, figuran entre las sustancias farmacodinámicamente ^{más} activas ~~más~~ 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 ^{La} en ~~su~~ lo cual va a convertirse en el gatillo disparador de liberación de los mediadores químicos. Clásicamente se dice que la IgE es un anticuerpo ^{no} fésil, 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 las 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, ~~algún~~ ^{algún} 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 sustancias 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, quizá, 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 el minto la administración de extractos de ellos, produce ^{esta}

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 inmuno globulina E. Al parecer, esta estimulación masiva de células B, muchas de ellas estimuladas no específicamente, da ^{como} ~~en~~ 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 ^{como} por acción inespecífica debido a que otras sustancias 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 eosinófilo.

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 sustancias que liberan se encuentra el factor quimiotáxico de los eosinófilos. También los macrófagos comprometidos en esta lucha, son capaces de producir este factor quimiotáctico. Entran pues en función los eosinófilos activados, los cuales tienen un efecto citotóxico para varios tipos de parásitos.

El eosinófilo, 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 eosinófilo (ECP). Ambas, pero especialmente la proteína catiónica tiene una alta actividad tóxica contra los parásitos.

Pero no son estas las únicas sustancias con actividad antiparasitaria que tiene el eosinófilo. 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 tumora-

les. En definitiva, el eosinófilo contribuye en forma directa o indirecta tanto a la destrucción de los parásitos cuanto a su eliminación, ^{induciendo la} ~~destrucción de células del propio hueso defensiva~~

Además, el eosinófilo contiene ~~histaminasa~~ ^{histaminasa} y aril sulfatasa que contribuyen a inactivar a estas sustancias 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 ^{acunó} ~~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 atopia, justamente para significar esa situación genética proclive al desarrollo de enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis, el ~~eczema~~ ^{eccema}. 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 sustancias en apariencia inócuas 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 sustancias 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 anafilaxis. 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 ineficientes ^{en su} ~~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 ^{concentraciones} ~~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 sustancia 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 sustancia de peso molecular bajo que se liga al factor de supresión de la IgE, e inhibe su síntesis. Por ^{la} ~~las~~ ^{ma} ~~ma~~ ^{factores} ~~factores~~ 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 μ g/ml, valores superiores a límite mayor, se consideran indicativos de un proceso alérgico, pero hay que

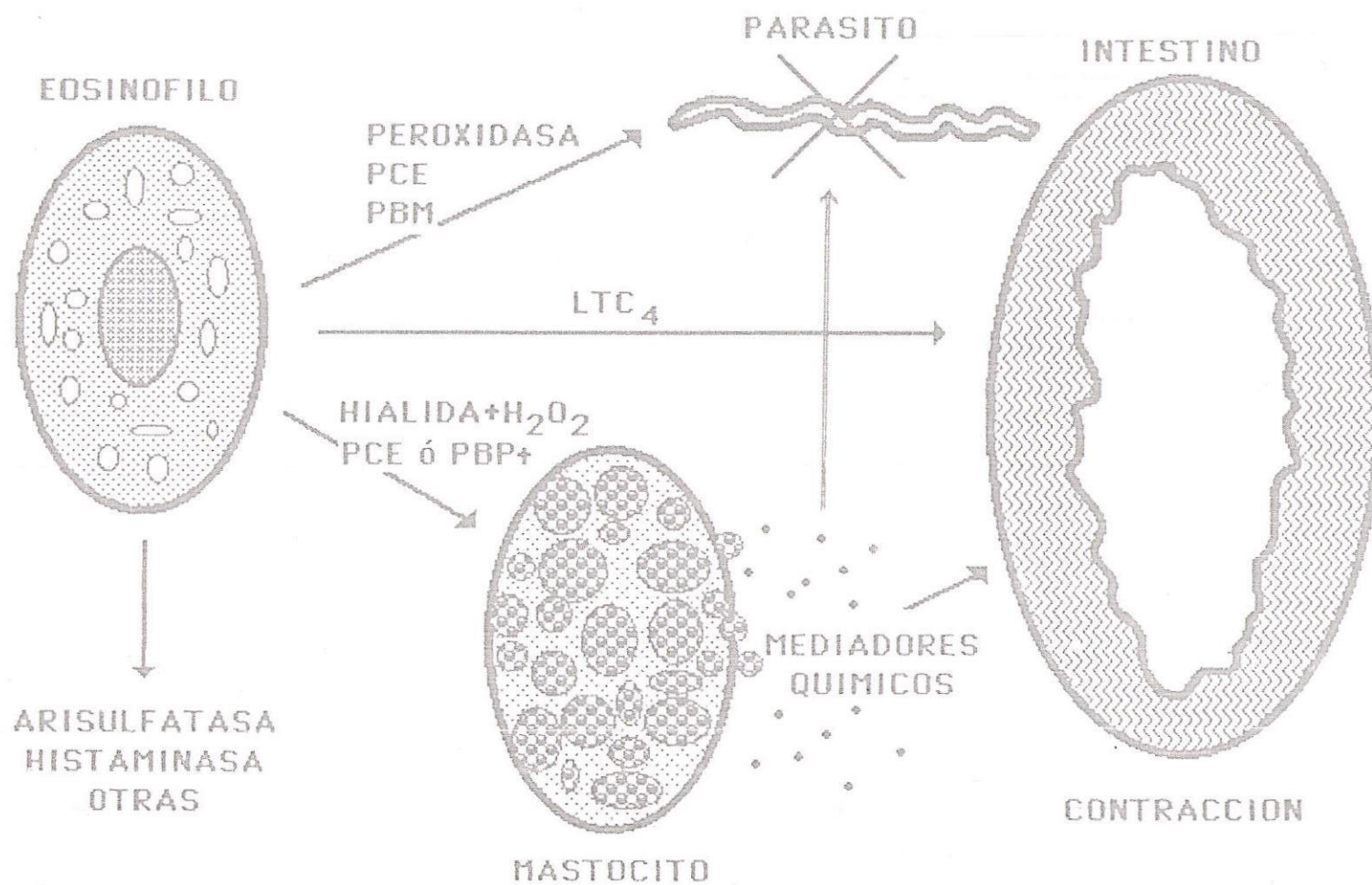
tener en consideración factores ambientales como la prevalencia de parasitosis. Efectivamente donde las helmintiasis son frecuentes, cifras mucho más altas que las normales pueden encontrarse en individuos no alérgicos. También hay alérgicos con cifras ^{que se ubican} comprendidas dentro del amplio 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. Después del nacimiento aumenta la concentración de la IgE, pero de modo diferente al de otras inmunoglobulina. 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 helmintiasis y los estados alérgicos, puede haber aumento de la IgE en otras enfermedades como el Síndrome de Wiskott-Aldrich, en la enfermedad de Hodgkin, ^{en} el mieloma de IgE y otras también en algunos de los casos de ^{reacción de} 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:

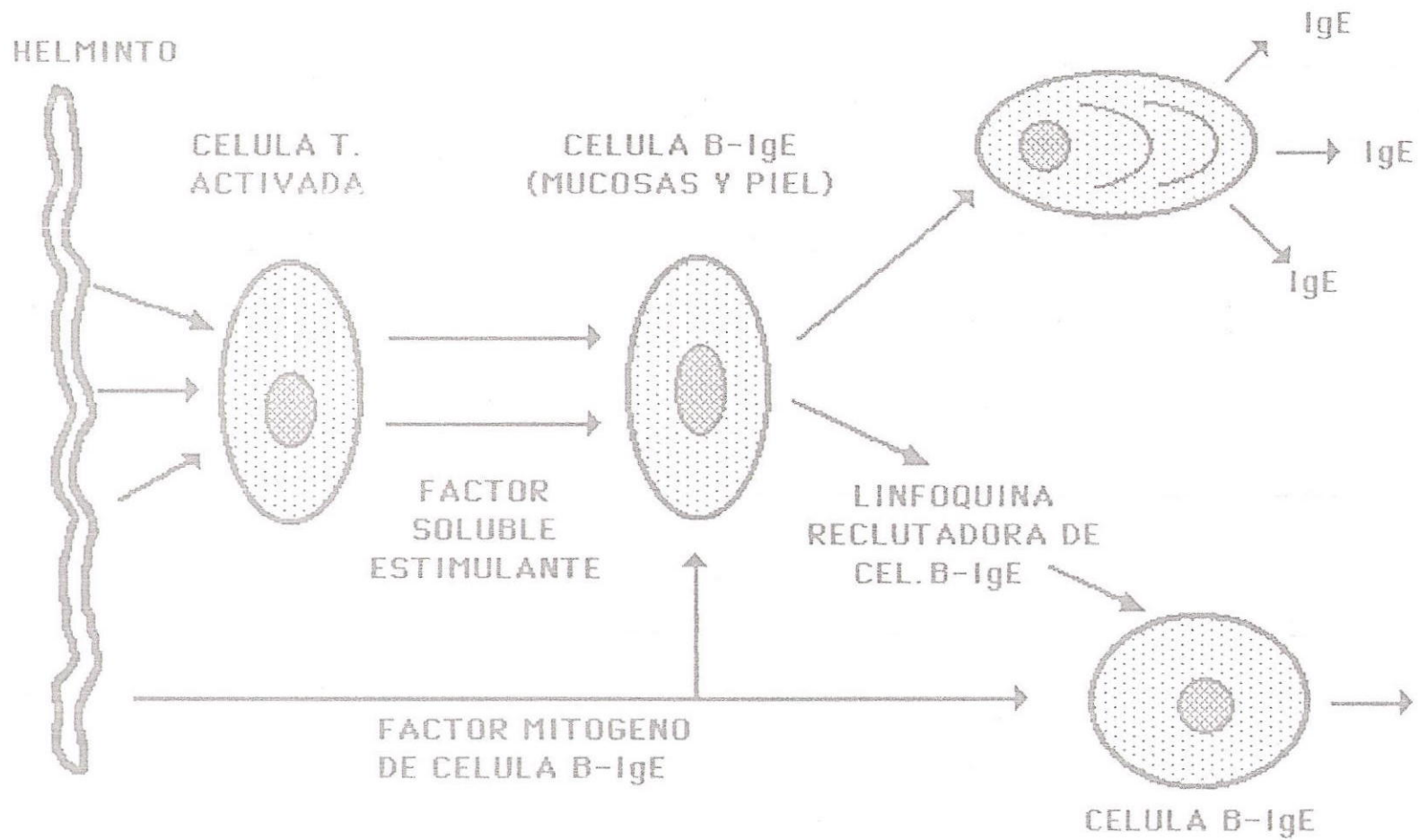
EQUINOCOCOSIS
(HIDATIDOSIS)

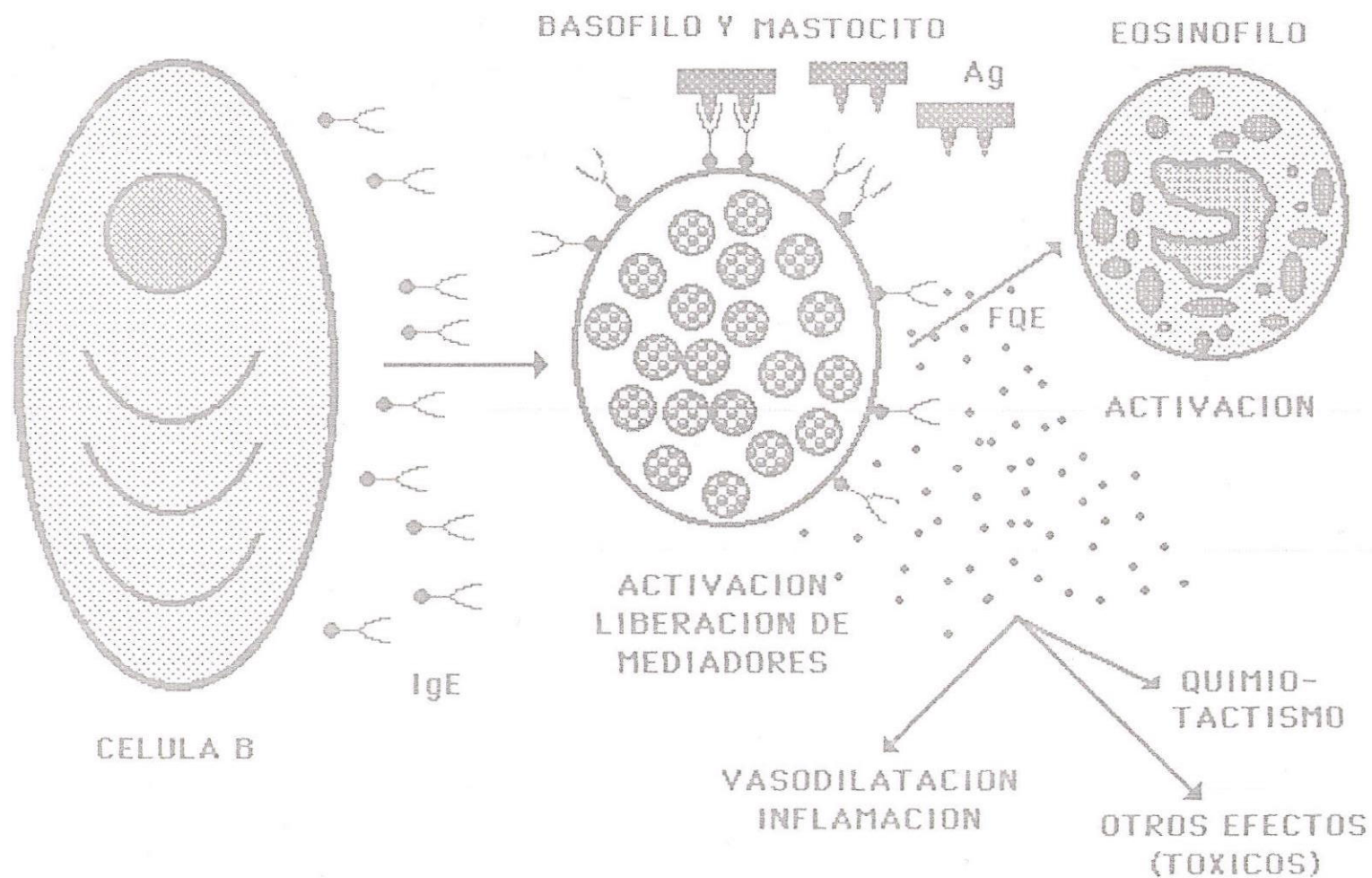
C. TREMATODOS:

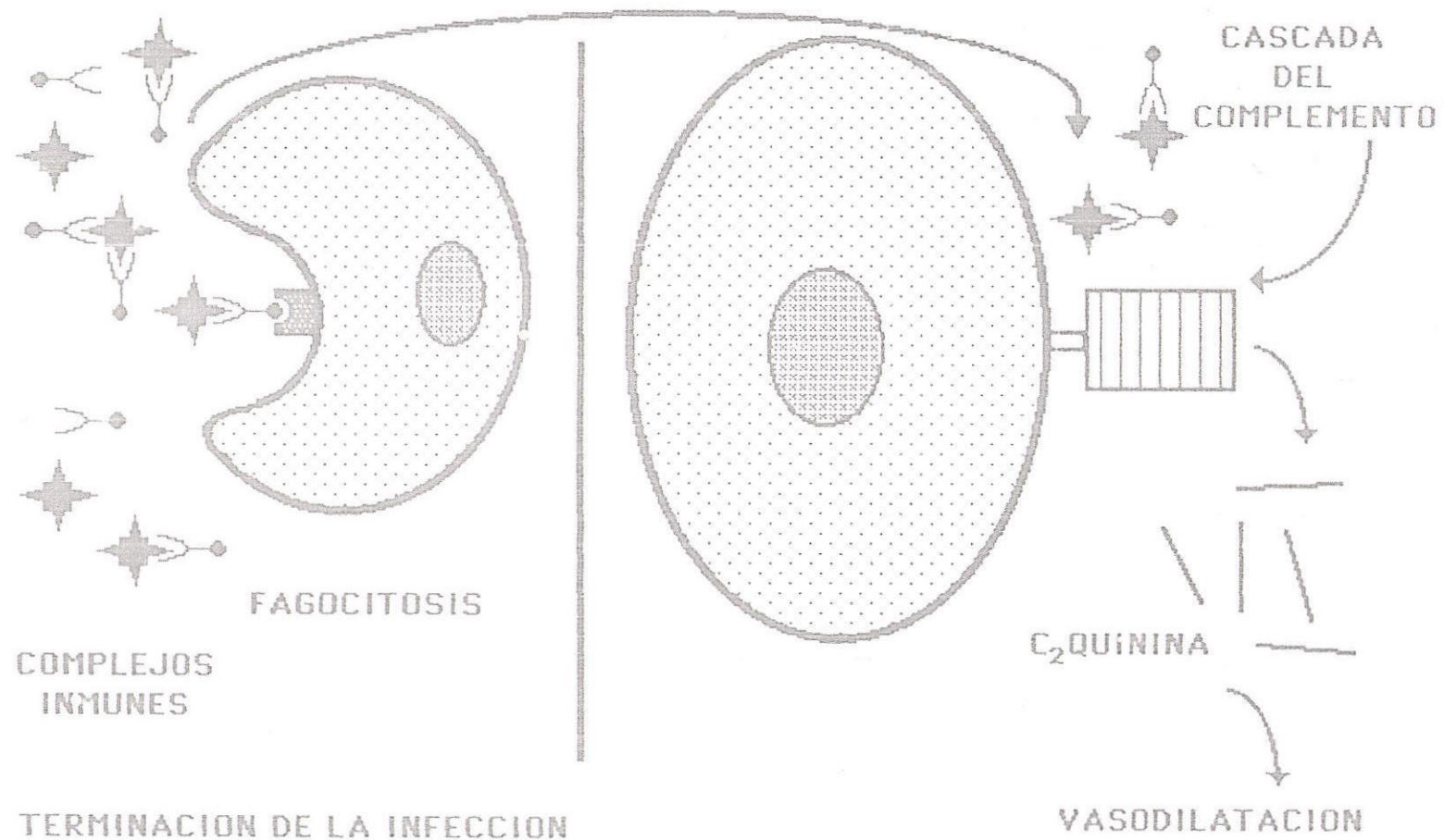
ESQUISTOSOMIASIS

HONGOS:

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA



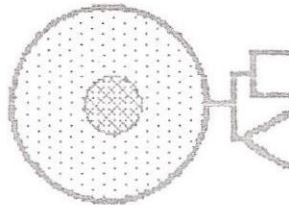
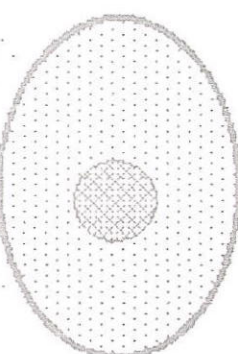
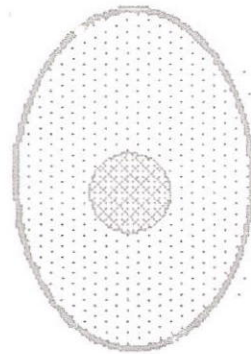




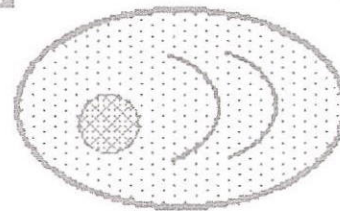
CELULA
AYUDADORA

CELULA B
ACTIVADA

CELULA B
(MEMORIA)



PROLIF.
Y
MADURACION



CELULA
PLASMATICA

PRODUCCION Y
SECRECION
DE Igs.

