

Las alergias como blanco de interés en la era de la inmunoterapia

Karla Victoria Gutiérrez-de Anda,^a
 Laura Alicia Juárez-Martínez,^b Gerardo Juárez-Avendaño,^c
 Rosana Pelayo,^d Juan Carlos Balandrán^c

Allergies as a target of interest in the era of immunotherapy

Exacerbated immune system reactions often trigger allergy pathologies, which include asthma, rhinitis, urticaria, food and drug allergies, insect bites, and may sometimes have fatal outcomes. In Mexico, more than 20% of open population, present allergic symptoms with notable increase in the last twenty years, especially in children. The Mexican Institute for Social Security (IMSS, according to its initials in Spanish) provides attention to around 7000 patients per year, mainly due to allergies deriving from therapeutic drugs and certain foods. Pharmacotherapy has been effective in reducing classical allergy symptoms, although treatment does not stop disease progression. In addition, the constant use of drugs represents a remarkable socioeconomic impact. Strategies based on the modification of immune responses in the course of allergic reactions through immunotherapy started more than 100 years ago, and some have provided cure to the disease. On the occasion of the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018, it was awarded to James P. Allison and Tasuku Honjo for their contributions in the regulation of the immune system against cancer, through a new generation of immunotherapy. In this review we analyzed current immunotherapeutic options, including its benefits, limitations and perspectives for the best clinical management of allergies.

Keywords

Allergy and Immunology
 Hypersensitivity
 Drug Hypersensitivity
 Food Hypersensitivity
 Immunotherapy

Palabras clave

Alergia e Inmunología
 Hipersensibilidad
 Hipersensibilidad a las Drogas
 Hipersensibilidad a los Alimentos
 Inmunoterapia

Recibido: 07/11/2019

Aceptado: 23/12/2019

En 2019 se otorgó el Premio Nobel de Medicina y Fisiología a las aportaciones científicas de los inmunólogos James P. Allison y Tasuku Honjo, por el descubrimiento de las proteínas CTLA-4 y PD-1 y las implicaciones de su bloqueo funcional en la inmunoterapia contra el cáncer.¹ En la actualidad existen varios ensayos clínicos basados en estrategias similares con anticuerpos específicos, de las cuales seis ya han sido aprobadas para el tratamiento oncológico.

La *inmunoterapia* se refiere a la estimulación propia del sistema inmunológico del paciente para combatir una enfermedad en particular, con impacto creciente en la medicina moderna y personalizada, basada en el uso de nuevas estrategias que estimulen funciones celulares efectoras para la resolución de diversas patologías.²

Uno de los cuadros clínicos de alta relevancia que involucra la participación exacerbada del sistema inmunológico son las alergias. Tan solo el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) recibe cerca de 7000 pacientes por año y la incidencia de este grupo de padecimientos ha ido en aumento. El tratamiento tradicional de las alergias consiste en la disminución de la sintomatología, pero ninguna de las estrategias actuales retrasa su progresión. Aunque la inmunoterapia parece ser una estrategia terapéutica muy reciente, la inmunoterapia con alérgenos se reportó hace más de 100 años para el tratamiento de las alergias.³ En esta revisión discutiremos las bases moleculares y celulares del éxito de este enfoque terapéutico y las nuevas tendencias para la optimización del tratamiento en este grupo de enfermedades.

Patobiología de las reacciones de hipersensibilidad

El sistema inmunológico está diseñado para la destrucción de patógenos, la neutralización de productos microbianos y la eliminación de células envejecidas y transformadas, entre otras funciones. Las células de dicho sistema controlan de manera silenciosa los insultos externos,

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 5, Servicio de Otorrinolaringología. Metepec-Atlixco, Puebla, México

^bSecretaría de Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Servicio de Anatomía Patológica. Ciudad de México, México

^cLaboratorio Juárez, Medicina de Laboratorio Clínico de Alta Especialidad, Biología Molecular e Investigación Clínica. Oaxaca, Oaxaca, México

^dInstituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Oriente. Metepec-Atlixco, Puebla, México

Comunicación con: Juan Carlos Balandrán
 Teléfonos: 951 514 0635 y 951 516 8818
 Correo electrónico: jcbalandran@gmail.com

Las reacciones exacerbadas del sistema inmunológico a menudo disparan patologías por cuadros alérgicos que, entre otros, incluyen asma, rinitis, urticaria, alergia a alimentos, fármacos y picaduras de insectos, y en ocasiones tienen desenlaces fatales. En México, más del 20% de la población general presenta cuadros alérgicos, con un notable incremento en los últimos veinte años, especialmente en la población pediátrica. Tan solo el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) atiende alrededor de 7000 pacientes por año, principalmente por alergias a medicamentos y algunos alimentos. La farmacoterapia ha sido muy efectiva en la disminución de los síntomas, aunque el tratamiento no detiene la progresión de la enfermedad. Además, el uso constante de fármacos representa un remarcable

impacto socioeconómico. Las estrategias basadas en la modificación de respuestas inmunes en el curso de las reacciones alérgicas a través de inmunoterapia comenzaron hace más de 100 años y algunas de ellas han dado solución a este grupo de padecimientos. En ocasión de la entrega del Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2018, este fue otorgado a los doctores James P. Allison y Tasuku Honjo por sus contribuciones en la regulación del sistema inmune contra el cáncer, por medio de una nueva generación de inmunoterapia. En esta revisión analizamos las opciones inmunoterapéuticas actuales e incluimos sus beneficios, limitantes y perspectivas para el mejor manejo clínico de las alergias.

pero en ocasiones sus respuestas pueden exacerbarse y ocasionar reacciones de hipersensibilidad. La hipersensibilidad inmunológica se clasifica de acuerdo con las características de la respuesta inmune que ocasiona daño tisular y la temporalidad con la que la respuesta es montada. Así, conocemos cuatro subtipos de hipersensibilidad: a) inmediata, b) mediada por anticuerpos, c) mediada por inmunocomplejos y d) tardía o mediada por células.

Por otro lado, los antígenos que provocan reacciones alérgicas y que son denominados *alérgenos*, se distinguen por su capacidad de inducir la formación de inmunoglobulinas de tipo E (IgE), que posteriormente sensibilizarán algunos mediadores celulares responsables de las respuestas alérgicas.⁴

Los principales efectores celulares que ocasionan daño son mastocitos y basófilos, cuya degranulación ocurre a través de receptores especializados para la unión de IgE (Fc épsilon RI), gracias a lo cual liberan grandes cantidades de histamina y otros mediadores inflamatorios.⁵

Durante la fase de sensibilización, un ambiente rico en IL-4 e IL-13 es requerido para el óptimo cambio de isotipo para la producción de IgE en las células plasmáticas productoras de anticuerpos. A su vez, la producción de IL-4 e IL-13 y la interacción de moléculas coestimuladoras, como CD40L, favorece el cambio de isotipo a IgE. Normalmente, esta inmunoglobulina es la de menor vida media (2.5 días), además de hallarse en bajas concentraciones séricas (< 200-ng/mL). La IgE no soluble, la asociada a la membrana de los linfocitos B como el receptor de linfocitos B (BCR) en las células de memoria, puede reconocer al alérgeno e inducir la proliferación de esta clona y a su vez la síntesis de IgE específica, lo cual agrava el problema.

En un encuentro posterior a la sensibilización con el alérgeno, la producción de IgE se realiza con mayor rapidez, de tal modo que la ligación de esta inmunoglobulina con el receptor Fc épsilon RI activa de manera inmediata a mastocitos y basófilos, y provoca liberación de histamina. *In vitro*, la degranulación de estas células se logra por el entrecruzamiento del receptor a través de anticuerpos dirigidos contra el Fc épsilon RI.

Sensibilización a través de IgE

El receptor de alta afinidad de la IgE, o Fc épsilon RI, es un tetrámero constituido por las cadenas Fc épsilon RI alfa, Fc épsilon RI beta y dos cadenas Fc épsilon RI gamma. La región que reconoce la fracción Fc de la IgE es la Fc épsilon RI alfa, mientras que las otras cadenas apoyan en la transducción de la señal. Los mastocitos y basófilos expresan de manera constitutiva el receptor de IgE, aunque también se puede inducir su expresión en eosinófilos y células de Langherhans.^{4,5}

El receptor de baja afinidad, también conocido como CD23 o Fc épsilon RII, es una lectina tipo C que presenta dos isoformas: CD23a, expresada principalmente en linfocitos B, y CD23b, expresada en linfocitos T, monocitos y eosinófilos en presencia de IL-4.⁶

Dentro del repertorio de los anticuerpos naturales se han identificado autoanticuerpos anti-Fc épsilon RI, presentes en muestras de sangre de cordón umbilical, los cuales son capaces de inducir la degranulación de basófilos y liberar factores inflamatorios, y cuya afinidad es comparable con aquellos anticuerpos aislados de pacientes con urticaria crónica durante la enfermedad activa.⁷ Es interesante el hecho de que los anticuerpos naturales no parecen resultar inductores de reacciones alérgicas, a menos que la IgE sea removida de su receptor de manera ocasional.

Farmacoterapia tradicional en los cuadros alérgicos

Los tratamientos de los procesos alérgicos se basan en la prevención y en la reducción de síntomas. Sin embargo, la eliminación del problema desde su origen ha sido poco explorada. Los fármacos que en la actualidad se utilizan para disminuir los síntomas se enlistan en el **cuadro I**. A pesar del uso cotidiano en la clínica, la mayoría de las terapias probadas requieren mucho tiempo de tratamiento —desde meses hasta años—, lo cual genera un alto impacto socioeconómico para los servicios de salud y para el paciente.

Cuadro I Fármacos más utilizados en la terapia convencional de cuadros alérgicos

| Tipo | Principio activo | Blanco terapéutico |
|--|--|--|
| Antiasmáticos | Nedocromilo | Inhibe la liberación y síntesis de mediadores celulares broncoconstrictores |
| | Cromoglicato | Inhibe la degranulación de mastocitos |
| Antihistamínicos | Levocabastina, azelastina | Antagonistas de los receptores H ₁ |
| Antihistamínicos de primera generación | Dexclorfeniramina, hidroxicina | |
| Antihistamínicos de segunda generación | Ebastina Terfenadina Loratadina Mizolastina Terfenadina Difenilpiralina | |
| Antihistamínicos de tercera generación | Levocetirizina Fexofenadina Desloratadina | |
| Broncodilatadores | Teofilina | Dilatador de los vasos periféricos |
| | Terbutalina Salbutamol | Antagonistas de los receptores beta 2 adrenérgicos |
| | Ipratropio | Bloqueador de los receptores muscarínicos |
| Corticoides | Budesonida Fluticasona Beclometasona Prednisolona Betametasona Hidrocortisona | Inhiben la liberación de factores inflamatorios |
| Antileucotrienos | Montelukast Zileuton | Antagonista de los receptores de leucotrienos Bloquea la síntesis de leucotrienos |
| Macrólidos | Tacrolimus | Inhibe la producción de IL-2 |

Entre ellos se incluyen el cromoglicato, capaz de reducir la degranulación de los mastocitos; los antihistamínicos de primera generación (etanolaminas, etilendiaminas, fenotiazinas, etcétera); los de segunda generación (alquilaminas, piperazinas, piperidinas), y los de tercera generación (broncodilatadores, corticoides, antileucotrienos, etcétera). Los antagonistas de los receptores H₁ atraviesan la barrera hematoencefálica y provocan efectos secundarios que aquellos de segunda y tercera generación logran evitar a la perfección; sin embargo, tienen nula respuesta para eliminar la congestión nasal, por lo que suelen combinarse con otros fármacos. Los corticoides destacan por su alto poder antiinflamatorio y sus diversas presentaciones farmacéuticas, pero la mayoría son empleados bajo supervisión médica debido a efectos secundarios mayores y toxicidad.⁸

Inmunoterapia con alérgenos: mecanismos de tolerancia y desensibilización

Desde el punto de vista de control preventivo, los cuadros alérgicos se pueden prevenir al evitar el contacto

con el agente causal de la reacción alérgica; sin embargo, el agente casual es en algunos casos desconocido.

La inmunoterapia con alérgenos (ITA) es una estrategia terapéutica para tratar con un alto índice de seguridad la conjuntivitis y el asma alérgico, aunque los resultados de los estudios clínicos han mostrado gran heterogeneidad.² Tales discrepancias podrían ser explicadas por la propia heterogeneidad biológica, molecular y clínica entre los individuos de estudio, el control de calidad en las preparaciones de los alérgenos y otros criterios, como la vía de administración.² De tales estudios las principales conclusiones son que no cualquier individuo puede ser apto para opciones de inmunoterapia.^{2,9} Los pacientes elegibles para este tipo de terapia son aquellos con rinitis alérgica moderada o intermitente. Varios estudios han mostrado que hay mejoría en los cuadros nasales y oculares, incluso después de discontinuar la ITA.⁹

El primer intento de inmunoterapia para el tratamiento de la rinitis derivada del polen surgió hace más de 100 años en un estudio de Noon *et al.*³ No obstante el éxito de la estrategia, la fase de desensibilización ponía en riesgo la vida de los pacientes. Las observaciones previas realizadas por Cooke y James demostraron que anticuerpos IgG

específicos podían neutralizar al alérgeno y suprimir los signos y síntomas clínicos en modelos de conjuntivitis.^{10,11}

A diferencia de otras vacunas, las preparaciones con alérgenos para terapia pueden resultar más económicas y de fácil producción, además de que pueden modificar el curso de la enfermedad y promover la formación de células plasmáticas productoras de IgG y una reducción de IgE alérgeno-específica con efectos de larga duración.¹²

Desde entonces, el uso de la ITA para estimular la formación de anticuerpos IgG neutralizantes que compitan con la IgE ha tenido resultados diversos y ha mostrado éxito para algunos pacientes, pero desenlaces fatales para otros. Cabe mencionar que los resultados a menudo no han sido comparables entre alérgenos y varias limitantes han reducido el avance en la investigación de la ITA, desde los criterios de selección de los pacientes y la preparación del alérgeno, hasta las vías de su administración.⁹

La lista de las preparaciones derivadas de alérgenos que se han logrado establecer para uso en ITA es creciente, y las que ya se encuentran en pruebas preclínicas y clínicas incluyen derivados del polen, ácaros, mohos, caspa de animales, cacahuete y leche, entre otras, aunque ninguna de estas preparaciones ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) y aún no se han confirmado los mecanismos detrás de la desensibilización y la promoción de la tolerancia al alérgeno.^{2,12} A continuación, discutimos las propuestas de mayor interés.

Células dendríticas tolerogénicas

Tras el descubrimiento de las células dendríticas (CD) por Ralph Steinman en 1973 (Premio Nobel 2011), varias subpoblaciones de CD fenotípicas y funcionales han sido descritas, así como sus distintos roles en la salud y en la enfermedad, incluyendo su papel estelar en la presentación de antígenos.

A menudo, las reacciones alérgicas ocurren cuando la tolerancia inmunológica oral a los alimentos se rompe.¹³ En condiciones normales, la tolerancia se debe al microambiente inmunosupresor de la mucosa gastrointestinal que previene el desarrollo de respuestas a los alimentos, pero facilita la obtención de nutrientes a través de su digestión. De este modo, las respuestas inmunológicas a las proteínas derivadas de los alimentos se suprimen mediante diversos mecanismos derivados de la tolerancia oral, de los cuales se destaca la generación de células T reguladoras, la anergia clonal y el papel de las CD residentes de la mucosa gástrica.¹³ A nivel fenotípico pueden reconocerse por la expresión de CD11c y CD103, la producción de TGF- β e IL-10.¹⁴ *In vitro*, se han logrado derivar de monocitos de sangre periférica por medio del metabolismo del ácido retinoico, que a su vez promueve la generación de células T reguladoras vía la inducción del factor de transcripción Foxp3.^{14,15}

Durante las alergias, las CD funcionan como las células presentadoras del alérgeno, modulando las respuestas de tipo Th2 en los linfocitos efectoras y promoviendo la producción de IL-4, IL-5 e IL-13, lo que favorece el cambio de isotipo a IgE que sensibilizará a los mastocitos que se van a degranular ante la reexposición del alérgeno. La

primera evidencia en demostrar el papel de las CD en la generación de alergias a los alimentos fue la transferencia adoptiva de CD de ratones con alergia a la leche.¹⁶ En otros experimentos se demostraron características antiapoptóticas en poblaciones de CD que además eran capaces de inducir respuestas Th2 en linfocitos T vírgenes.

Las CD se encuentran distribuidas en todo el cuerpo, incluso en la piel y en las vías respiratorias superiores. Aunque en la piel, las células de Langerhans han sido las mejor descritas, se han reportado otras subpoblaciones de interés en condiciones normales y patológicas. En dermatitis atópica se han identificado subpoblaciones de CD plasmacitoides y convencionales con expresión de Fc ϵ RI, y durante la exposición a alérgenos en las vías respiratorias existe un reclutamiento de subpoblaciones de CDp y CDc.^{17,18} Llama la atención que se han descrito poco más de 400 tipos de alergias alimenticias. Las más comunes son a leche de vaca, huevo, cacahuates, frutos secos, pescados y mariscos, soya, entre otras.¹⁹ Se ha hipotetizado que algunos componentes de estos alimentos dirigen las respuestas Th2 a través de las poblaciones de CD en donde mecanismos genéticos también tienen un rol importante. Algunas estrategias novedosas están implementando la inducción de CD tolerogénicas con TGF- β y rapamicina pulsadas con alérgenos para la promoción de células T reguladoras Foxp3⁺ en modelos de asma y alergias alimenticias. De igual manera, se ha tratado de aislar CD de pacientes con alergia al látex para tomarlas tolerogénicas a través de tratamientos con dexametasona y así notar consecuencias favorables en la reducción de la proliferación de células T específicas para el principal antígeno presente en el látex, por lo que puede ser aplicable a otro tipo de alergias.²⁰

El estudio del origen de la mayoría de las respuestas de tipo Th2 ha resultado en la detección de glicoantígenos que unen a las CD a través de moléculas específicas afines, como algunos receptores tipo Toll (TLR). En la mayoría de los modelos experimentales, el papel de IL-12 para regular el balance entre las respuestas Th1 y Th2 ha resultado tener mayor peso debido a que los ratones deficientes en la producción de IL-12 suelen tener respuestas alérgicas más exacerbadas que los controles en presencia de ligandos de TLR.²¹ La contribución de adyuvantes bacterianos como estrategia de soporte de la inmunoterapia en alergias ha mostrado tener mayor éxito para las reacciones a ciertos alimentos y el asma. El más utilizado ha sido la *Escherichia coli* inactivada por calor como ligando del TLR4.²²

Otras células que pueden favorecer las respuestas en alergias son las células epiteliales de las vías respiratorias superiores, las cuales son productoras de la citocina TSLP, misma que también puede dirigir respuestas tipo Th2 a través de la estimulación de CD. Es claro que la ausencia de TLR en las CD, pero no en las células epiteliales, es suficiente para dirigir las respuestas de tipo Th2 a través de citocinas proalérgicas como la TSLP.

Células T reguladoras

Tanto las células T reguladoras naturales (nTreg), como las inducidas (iTreg), pueden detener de manera periférica

respuestas alérgicas para restablecer fenómenos de tolerancia. El factor de transcripción Foxp3 es un marcador específico y requerido para las funciones reguladoras de linfocitos CD4⁺. Mientras que las poblaciones naturales se originan en el timo, las inducidas periféricamente se forman en presencia de TGF-beta tras la exposición del antígeno.²³ De forma especial, las poblaciones iTreg abundan en el tejido intestinal y pulmonar durante una inflamación crónica y en presencia de potenciales alérgenos.¹³ En la mucosa intestinal, las iTreg son generadas tras la acción de las CD y del metabolismo del ácido retinoico. En los pulmones, los macrófagos residentes también tienen el potencial de generar iTreg a partir de células CD4⁺ *naïve* a través de TGF-beta.²⁴

Los mecanismos de supresión operan a distintos niveles, incluyendo la liberación de citocinas supresoras como IL-10 y TGF-beta principalmente; moléculas citotóxicas como granzima A y B; la alta expresión de CD25, que compite por la IL-2 y ocasiona la privación de esta citocina en las células efectoras, y mediante la inhibición de MHC II, CTLA-4 y LAG-3 en células presentadoras de antígeno.²⁵

La eliminación experimental de las poblaciones reguladoras o de la molécula Foxp3 ha demostrado ser suficiente para interrumpir la tolerancia oral y, por tanto, la aparición de inflamación alérgica con eosinofilia y elevadas concentraciones de IgE.²⁶ Además, las poblaciones de Treg suprimen la conversión de linfocitos T CD4⁺ *naïve* a linfocitos Th2 y reducen los niveles de IL-4, IL-5 e IL-13, que también impactan en las células plasmáticas e inhiben la producción de IgE tras la inducción del *switch* de clase.²⁷ Las Treg también suprimen algunos mediadores clave de la presentación antigénica en las células dendríticas, lo cual provoca un bajo umbral de activación que desfavorece las respuestas Th2. Moléculas como CTLA-4, LAG-3, ICOS y LFA-1 son mediadoras de fenotipos supresores.²⁸

Si se considera que el balance entre las poblaciones reguladoras y efectoras determina la inducción de tolerancia o las respuestas alérgicas, una de las medidas terapéuticas es la manipulación de este balance en beneficio de la tolerancia hacia los alérgenos.

La eficiente producción de IgE proviene de un perfil Th2 a través de IL-4 e IL-13, así como de la interacción entre CD40-CD40L, en donde las células Treg pueden lograr el *switch* de clase a IgG4, presumiblemente a través de la producción de IL-10, CTLA-4 y TGF-beta. De forma interesante, en algunos individuos con alergia a alimentos se han descrito poblaciones de iTreg reprogramadas con fenotipo tipo Th2 Foxp3⁺GATA-3⁺ con activa producción de IL-4 que es incapaz de ejercer supresión, mientras que en asma existen fenotipos tipo Th17 Foxp3⁺Ror-gamma-t⁺ productores de IL-6 e IL-17.²⁹

Papel del sistema inmune innato en las alergias

Es bien sabido que los mastocitos y los basófilos son los principales mediadores de los signos clínicos de las alergias.^{4,9} Las poblaciones de Treg también pueden inhibir la degranulación de poblaciones innatas a través de la vía OX40-OX40L, así como la producción de IL-4. Otras

poblaciones productoras de IL-4 y citocinas tipo Th2 son las células linfoides innatas (ILC) tipo 2, cuya frecuencia y función han correlacionado con cuadros alérgicos a algunos alimentos.³⁰ Dichas poblaciones son a menudo blanco de las Treg. De hecho, las ILC2 son requeridas para el establecimiento de inflamación alérgica en pulmón y están asociadas a dermatitis atópica y asma, así como a alergias a algunos alimentos.³⁰ Se ha sugerido que el papel de las poblaciones ILC2 es generar respuestas Th2 a través de la producción de IL-13 y que los elevados niveles de IL-33 a nivel de intestino generan la expansión de poblaciones ILC2, incrementando a su vez la producción de IL-4. Finalmente, algunas subpoblaciones de células NKT también son productoras de altos niveles de IL-4 e IL-13 en niños con alergia a esfingolípidos de la leche.

Microbiota

La composición de la microbiota del recién nacido es comparable a la de la vagina materna, ya que la colonización ocurre al nacimiento. Se ha descrito que aquellos individuos nacidos por vía cesárea tienen mayor predisposición a desarrollar asma alérgico y otras alergias debido a la diferente composición de la microbiota. Desde hace tiempo se sabe que los primeros meses de vida son clave y la exposición a antígenos durante esta etapa es importante para la reducción del riesgo de alergias.³¹

El papel de los componentes de la microbiota ha sido tema de discusión científica debido a las corrientes de pensamiento que señalan que la estimulación de poblaciones de CD por ciertos microorganismos puede desviar las respuestas Th2 para la generación de cuadros alérgicos. Los modelos animales libres de gérmenes han demostrado la incapacidad de mostrar tolerancia a los antígenos orales con producción de IgE.³² La ausencia funcional del TLR4 a través del modelo *knock-out* ha demostrado que agrava las alergias alimenticias por falta de sensibilización del medio microbiano, mientras que el restablecimiento de bacterias intestinales en ratones tratados con antibióticos disminuye la capacidad de producción de IgE.³³ Por tanto, las alteraciones graves o discretas de la composición de la microbiota, así como la reducida exposición de antígenos durante las primeras etapas de la vida pueden incrementar el riesgo de desarrollar alergias. Muchos aspectos en este campo están aún por investigarse, incluyendo la identidad de las especies bacterianas protolerogénicas o proalérgicas y su utilidad como una nueva alternativa terapéutica.

Generación de IgG neutralizantes del alérgeno

La comprobación de hipótesis en la patobiología de las alergias ha sido realmente difícil por la carencia de modelos animales que permitan simular las reacciones de hipersensibilidad. La conversión de las respuestas Th2 a respuestas del tipo Th1 a través de distintos enfoques deberá favorecer la generación de IgG (particularmente IgG4) que

inhiba la actividad de los mastocitos y el dímero de IgA para evitar la biodisponibilidad de los alérgenos en las mucosas (**figura 1**). Es de destacar que la conversión de estas respuestas puede ser favorecida a partir de microambientes reguladores que disminuyan el aporte de IL-4 e IL-13.^{4,9}

Una estrategia para promover la desensibilización de los mastocitos es a través de la generación de respuestas de tipo Th1 para promover la formación de anticuerpos de la clase IgG e IgA que compitan por el alérgeno e impidan que quede libre para unirse a las IgE de membrana del mastocito. Tales metodologías incluyen la “inmunización” del paciente a través de la vía oral o a través de la piel con dosis crecientes del inmunógeno bajo supervisión médica (izquierda). Otra novedosa estrategia es la inducción de tolerancia a través del uso de células dendríticas tolerogénicas generadas *in vitro* para la ulterior producción de poblaciones de células T reguladoras. Una vez reinfundidas en el paciente, inhabilitarán las reacciones exacerbadas ante un alérgeno en particular (derecha).

Panorama general de la inmunoterapia en alergias

Durante los primeros intentos por tratar de generar cambios en la inmunidad ante alérgenos, la vacunación no exhibió la seguridad y la confiabilidad esperadas.^{2,3,9} Para las alergias alimenticias se iniciaron estas terapias dando dosis pequeñas pero crecientes de alimentos, para los cuales los pacientes resultaban ser alérgicos, con resultados aislados interesantes, pero muy heterogéneos e inconsistentes. Los mejores resultados fueron aquellos en los que los pacientes podían tolerar pequeñas dosis del alimento sin presentar síntomas característicos de la alergia. Sin embargo, en algunos casos se tuvo que interrumpir el estudio por la gravedad de los síntomas, dado que incluso se llegaron a registrar muertes por anafilaxia.³

El progreso en el desarrollo de ITA se ha debido en parte a la creación de varias compañías que han tratado de extraer de manera homogénea los alérgenos para garantizar la reproducibilidad entre lotes y la efectividad de la terapia. Los extractos naturales pueden contener diferentes cantidades del alérgeno con potencialidad variable y aunque la tecnología recombinante ha permitido la adecuación de la inmunogenicidad de los alérgenos, algunos no han tenido suficiente efectividad *in vivo*.³⁴ El primer intento de ITA utilizando péptidos alérgénicos recombinantes redujo la producción de IgE a través de modificaciones químicas para el reconocimiento de epítopes.³⁴

Varios ensayos clínicos han demostrado la efectividad de la ITA al promover fenotipos supresores a partir de la generación funcional de linfocitos Treg.³⁵ La terapia sublingual ha tenido mejores resultados con la inducción de IL-10, con bajo infiltrado de eosinófilos en la mucosa nasal y la detección de IgG4 en suero; sin embargo, debido a las dosis diarias por las bajas dosis que se manejan, el paciente suele no tener apego a la terapia.

En la medicina moderna, el uso de inmunomoduladores y péptidos que estimulan la respuesta inmune innata se está explorando con mayor frecuencia, con resultados

preliminares que sugieren la promisoriosa regulación de respuestas tipo Th2 a través de la activación de las células presentadoras de antígeno. En México, el uso de factores de transferencia ha ido en aumento como adyuvante terapéutico para patologías relacionadas a cuadros alérgicos.

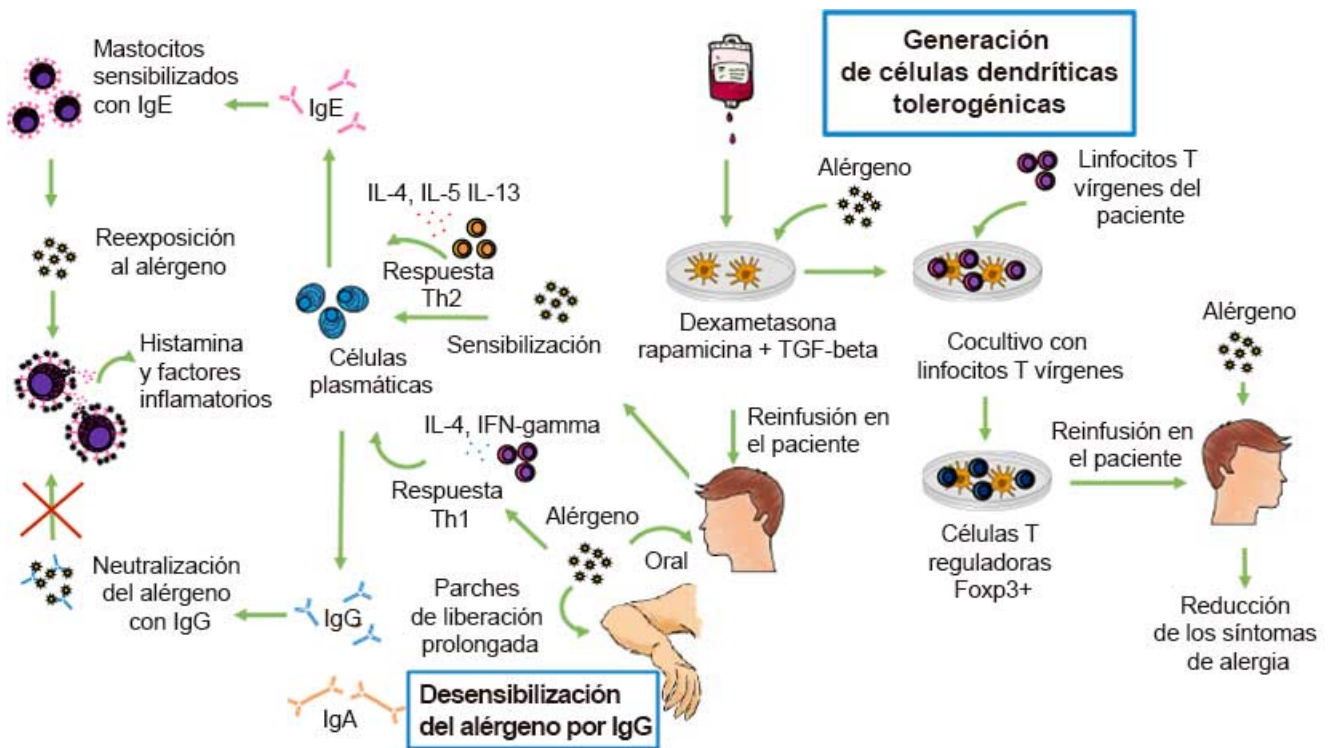
Si se considera que la formación de anticuerpos neutralizantes IgG que compitan por el alérgeno con la IgE es deseable, las estrategias de inmunidad pasiva a partir del uso de anticuerpos monoclonales resultarían favorables. En el mercado existen algunos aprobados como el omalizumab, que se une a la IgE humana y reduce su disponibilidad.³⁶ Lamentablemente, la principal desventaja actual de la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales son los costos elevados, la imposibilidad de generación de memoria inmunológica y el riesgo de tener reacciones de hipersensibilidad.

Perspectivas terapéuticas

Aunque los modelos de predicción sugieren un incremento en el número de individuos con cuadros alérgicos, para los próximos años se espera que el impacto socioeconómico de la terapia actual se reduzca significativamente, debido a la implementación práctica de los enfoques terapéuticos aquí presentados. Además, el conocimiento acerca de las especies microbianas que regulan la tolerancia inmunológica e impactan el reconocimiento de moléculas como alérgenos, se acrecentará en el futuro inmediato, por lo que el uso de probióticos para modular la composición de la microbiota posiblemente será de relevancia. Existen varios desafíos científicos para los próximos años. Por un lado, los mecanismos celulares y moleculares que modulan y favorecen las respuestas tolerogénicas y, por el otro, la potencial participación de los anticuerpos naturales en el desarrollo de las alergias, dada la propuesta de su origen prenatal y la identificación de los mediadores del balance tolerogénico en las etapas perinatales o durante los primeros años de vida. En términos terapéuticos, el uso de alérgenos recombinantes resulta atractivo por el hecho de permitir la generación de productos que promuevan la reproducibilidad entre los lotes para su aplicación. Aunque los costos de producción sean más elevados, sin duda representan una prometedora solución a los resultados heterogéneos mostrados en la práctica clínica basada en alérgenos naturales. En el ámbito de la tecnología de anticuerpos monoclonales terapéuticos, el descubrimiento de nuevas clonas que neutralicen alérgenos a través de la estrategia de despliegue en fagos, dará luz en la búsqueda de opciones combinadas. Más aún, la liberación de antígenos blanco a través de poblaciones tolerogénicas de células dendríticas genera especial entusiasmo como estrategia biotecnológica para la inducción de mecanismos neutralizantes del alérgeno que eviten los desgastantes cuadros clínicos de este tipo de patologías.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Figura 1 Estrategias de inmunoterapia en alergia



Una estrategia para promover la desensibilización de los mastocitos es a través de la generación de respuestas de tipo Th1 para promover la formación de anticuerpos de la clase IgG e IgA que compitan por el alérgeno e impidan que quede libre para unirse a las IgE de membrana del mastocito. Tales metodologías incluyen la “inmunización” del paciente a través de la vía oral o a través de la piel con dosis crecientes del inmunógeno bajo supervisión médica (izquierda). Otra novedosa estrategia es la inducción de tolerancia a través del uso de células dendríticas tolerogénicas generadas *in vitro* para la ulterior producción de poblaciones de células T reguladoras. Una vez reinfundidas en el paciente, inhabilitarán las reacciones exacerbadas ante un alérgeno en particular (derecha)

Referencias

- Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018;8(9):1-18. doi:10.1158/2159-8290.CD-18-0367
- Pfaar O, Alvaro M, Cardona V, Hamelmann E, Mösges R, Kleine-Tebbe J. Clinical trials in allergen immunotherapy: current concepts and future needs. *Allergy.* 2018;73(9):1775-83. doi:10.1111/all.13429
- Larenas Linnemann DES. One hundred years of immunotherapy: review of the first landmark studies. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(2):122-8. doi:10.2500/aap.2012.33.3515
- Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2 Suppl 2):S73-80. doi:10.1016/j.jaci.2009.11.017
- Gomez G, Gonzalez-Espinosa C, Odom S, Baez G, Cid ME, Ryan JJ, et al. Impaired FcepsilonRI-dependent gene expression and defective eicosanoid and cytokine production as a consequence of Fyn deficiency in mast cells. *J Immunol.* 2005;175(11):7602-10. doi:10.4049/jimmunol.175.11.7602
- Eiseman E, Bolen JB. Engagement of the high-affinity IgE receptor activates src protein-related tyrosine kinases. *Nature.* 1992;355(6355):78-80. doi:10.1038/355078a0
- Bobrzynski T, Fux M, Vogel M, Stadler MB, Stadler BM, Miescher SM. A high-affinity natural autoantibody from human cord blood defines a physiologically relevant epitope on the FcepsilonRIalpha. *J Immunol.* 2005;175(10):6589-96. doi:10.4049/jimmunol.175.10.6589
- Melvin TAN, Patel AA. Pharmacotherapy for Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):727-39. doi:10.1016/j.otc.2011.03.010
- Jutel M, Kosowska A, Smolinska S. Allergen Immunotherapy: Past, Present, and Future. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(3):191-7. doi:10.4168/aaair.2016.8.3.191
- Cooke RA. Serological evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever). *J Exp Med.* 1935;62(6):733-50. doi:10.1084/jem.62.6.733
- James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):509-16. doi:10.1016/j.jaci.2010.12.1080
- Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P, et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(Suppl 2):14677-82. doi:10.1073/pnas.0404735101
- Mucida D, Kutchukhidze N, Erazo A, Russo M, Lafaille JJ, Curotto De Lafaille MA. Oral tolerance in the absence of naturally occurring Tregs. *J Clin Invest.* Jul;115(7):1923-33. doi:10.1172/JCI24487
- Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Cárcamo CV, Hall JA, Sun CM, Belkaid Y, et al. A functionally specialized population of mucosal CD103 + DCs induces Foxp3 +

- regulatory T cells via a TGF- β - and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med.* 2007;204(8):1757-64. doi:10.1084/jem.20070590
15. Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, et al. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med.* 2007;204(8):1775-85. doi:10.1084/jem.20070602
 16. Chambers SJ, Bertelli E, Winterbone MS, Regoli M, Man AL, Nicoletti C. Adoptive transfer of dendritic cells from allergic mice induces specific immunoglobulin E antibody in naïve recipients in absence of antigen challenge without altering the T helper 1/T helper 2 balance. *Immunology.* 2004;112(1):72-9. doi:10.1111/j.1365-2567.2004.01846.x
 17. Bieber T, Kraft S, Geiger E, Wollenberg A, Koch S, Novak N. Ectopic expressing dendritic cells: The missing link in the pathophysiology of atopic dermatitis? *J Dermatol.* 2000; 27(11):698-9. doi:10.1111/j.1346-8138.2000.tb02261.x
 18. Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, Upham JW, Burke CM, Holt PG. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax.* 2001;56(11):823-6. doi:10.1136/thorax.56.11.823
 19. Carrard A, Rizzuti D, Sokollik C. Update on food allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(12):1511-20. doi:10.1111/all.12780
 20. Escobar A, Aguirre A, Guzmán MA, González R, Catalán D, Acuña-Castillo C, et al. Tolerogenic dendritic cells derived from donors with natural rubber latex allergy modulate allergen-specific T-cell responses and IgE production. *PLoS One.* 2014;9(1):e85930. doi:10.1371/journal.pone.0085930
 21. Pochard P, Vickery B, Berin MC, Grishin A, Sampson HA, Caplan M, et al. Targeting Toll-like receptors on dendritic cells modifies the T(H)2 response to peanut allergens in vitro. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):92-7.e5. doi:10.1016/j.jaci.2010.04.003
 22. Hammad H, Chieppa M, Perros F, Willart MA, Germain RN, Lambrecht BN. House dust mite allergen induces asthma via Toll-like receptor 4 triggering of airway structural cells. *Nat Med.* 2009;15(4):410-6. doi:10.1038/nm.1946
 23. Bilate AM, Lafaille JJ. Induced CD4+Foxp3+ regulatory T cells in immune tolerance. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:733-58. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075043
 24. Soroosh P, Doherty TA, Duan W, Mehta AK, Choi H, Adams YF, et al. Lung-resident tissue macrophages generate Foxp3 + regulatory T cells and promote airway tolerance. *J Exp Med.* 2013;210(4):775-88. doi:10.1084/jem.20121849
 25. Palomares O, Martín-Fontecha M, Lauener R, Traidl-Hoffmann C, Cavkaytar O, Akdis M, et al. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- β . *Genes Immun.* 2014;15(8):511-20. doi:10.1038/gene.2014.45
 26. Lin W, Truong N, Grossman WJ, Haribhai D, Williams CB, Wang J, et al. Allergic dysregulation and hyperimmunoglobulinemia E in Foxp3 mutant mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(5):1106-15. doi:10.1016/j.jaci.2005.08.046
 27. Lim HW, Hillsamer P, Banham AH, Kim CH. Cutting Edge: Direct Suppression of B Cells by CD4+CD25+ Regulatory T Cells. *J Immunol.* 2005;175(7):4180-3. doi:10.4049/jimmunol.175.7.4180
 28. Read S, Malmström V, Powrie F. Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4 Plays an Essential Role in the Function of Cd25 + Cd4 + Regulatory Cells That Control Intestinal Inflammation. *J Exp Med.* 2000;192(2):295-302. doi:10.1084/jem.192.2.295
 29. Massoud AH, Charbonnier LM, Lopez D, Pellegrini M, Phipatanakul W, Chatila TA. An asthma-associated IL4R variant exacerbates airway inflammation by promoting conversion of regulatory T cells to TH17-like cells. *Nat Med.* 2016;22(9):1013-22. doi:10.1038/nm.4147
 30. Halim TY, Steer CA, Mathä L, Gold MJ, Martínez-González I, McNagny KM, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity.* 2014; 40(3):425-35. doi:10.1016/j.immuni.2014.01.011
 31. Stefka AT, Feehley T, Tripathi P, Qiu J, McCoy K, Mazmanian SK, et al. Commensal bacteria protect against food allergen sensitization. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(36):13145-50. doi:10.1073/pnas.1412008111
 32. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The Requirement of Intestinal Bacterial Flora for the Development of an IgE Production System Fully Susceptible to Oral Tolerance Induction. *J Immunol.* 1997; 159(4):1739-45.
 33. Bashir MEH, Louie S, Shi HN, Nagler-Anderson C. Toll-Like Receptor 4 Signaling by Intestinal Microbes Influences Susceptibility to Food Allergy. *J Immunol.* 2004;172(11): 6978-87. doi:10.4049/jimmunol.172.11.6978
 34. Pauli G, Malling HJ. Allergen-specific immunotherapy with recombinant allergens. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2011; 352:43-54. doi:10.1007/82_2011_125
 35. Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, Nouri-Aria KT. Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+CD25+ cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1467-72, 1472.e1. doi:10.1016/j.jaci.2008.03.013
 36. Klemenson DA, Kelly JV, Winkler T, Kone MT, Musch G, Vidal Melo MF, et al. The effect of omalizumab on ventilation and perfusion in adults with allergic asthma. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 3(4): 350-60.
-
- Cómo citar este artículo:** Gutiérrez-de Anda KV, Juárez-Martínez LA, Juárez-Avenidaño G, Pelayo R, Baladrán JC. Las alergias como blanco de interés en la era de la inmunoterapia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(6):379-86.