

Efectos inmunomoduladores de la célula cebada

Dra. Blanca María Morfín Maciel,* Blanca María Castillo Morfín**

RESUMEN

Las células cebadas tienen funciones efectoras tanto en la respuesta inmune innata, como en la adaptativa, promoviendo la inflamación alérgica, remodelación tisular y el daño a los tejidos principalmente debido a su activación sostenida. Sin embargo, los mastocitos también tienen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. De hecho, la célula cebada puede tanto aumentar, como suprimir algunas facetas de una misma respuesta inmunológica. La respuesta que ejercerá la célula cebada dependerá de las bases biológicas individuales.

Palabras clave: Célula cebada, respuesta alérgica, inmunomodulación, interleucina 10, inmunidad.

ABSTRACT

Mast cells have effector functions in innate and adaptative response. They can promote allergic inflammation, tissue remodelling and tissue injury, specially because long standing activation. However mast cells can also have anti-inflammatory and immunosuppressive functions. In fact mast cells can both enhance and later suppress certain features of an immune response. The mast cell response will be highly dependent on the individual biological setting.

Key words: Mast cell, allergic response, immunomodulation, interleukin 10, immunity.

INTRODUCCIÓN

Las células cebadas juegan un importante papel en la inmunidad innata y adquirida. Además de sus funciones efectoras, poseen propiedades inmunomoduladoras con respuestas estimuladoras y supresoras, lo que hace que jueguen un papel no sólo en la homeostasis del ser humano, sino en algunas patologías.¹ Los mastocitos se originan en médula ósea, circulan en forma inmadura y se diferencian en el órgano blanco. Su localización histológica es crucial para el desencadenamiento de síntomas en la enfermedad alérgica. Normalmente se les encuentra adyacentes a los vasos sanguíneos y linfáticos, donde al liberar sus sustancias causan una respuesta inmediata y facilitan la afluencia celular al órgano blanco. Además están en contacto cercano con las

terminales nerviosas facilitando el intercambio de señales con el sistema nervioso.² Los mastocitos pueden ser activados por IgE específica, por complemento y por algunas citocinas. Al activarse producen citocinas, quimiocinas y factores de crecimiento que regularán la expresión de moléculas de adhesión, así como el reclutamiento, tráfico y función de otras células que generalmente magnifican la respuesta inflamatoria alérgica (*Figura 1*).³

El cuadro 1 muestra algunas de las funciones efectoras de las células cebadas.

PATOLOGÍAS MEDIADAS POR MASTOCITOS

Entre las entidades patológicas que derivan de la activación sostenida del mastocito y la degranulación de sus vasoaminas se encuentran las siguientes condiciones:

* Alergólogo Pediátrico. Hospital Ángeles Mocel.

** Médico de Pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Anáhuac.

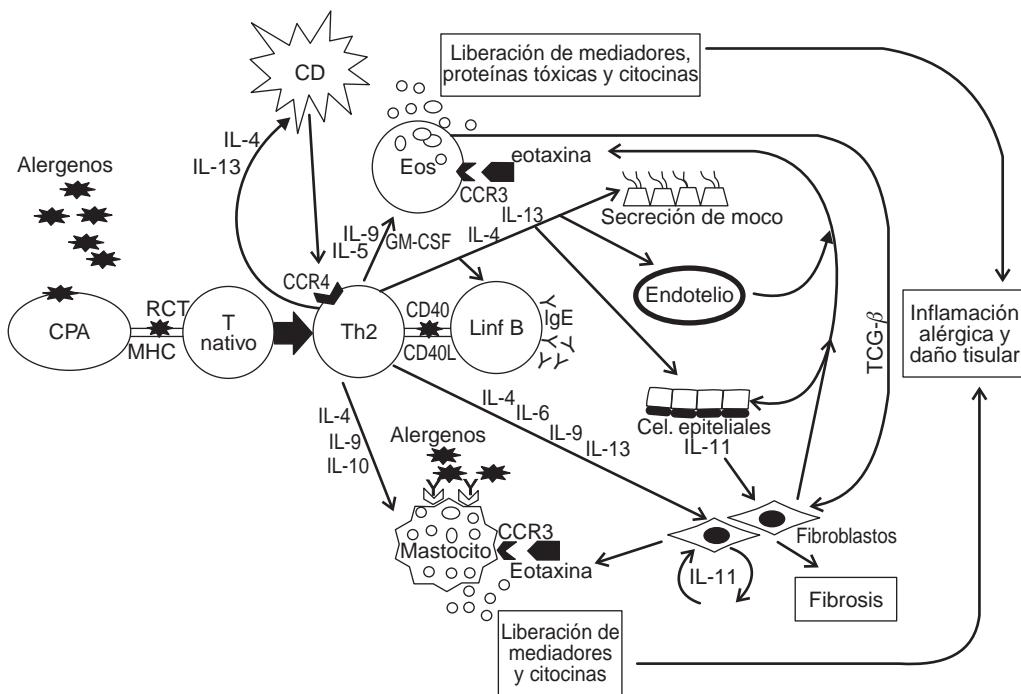


Figura 1. Degranulación del mastocito e inflamación alérgica sostenida. Modificado de Romagnani S. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 399-408.

Cuadro I. Funciones efectoras de los mastocitos.

Fisiológicas

- Fagocitosis para el aclaramiento de patógenos
- Secrección de péptidos antimicrobianos
- Degrada péptidos endógenos potencialmente tóxicos
- Promueve síntesis de colágena por fibroblastos en la cicatrización normal (triptasa)
- Regulación de células estructurales:
 - Células del endotelio vascular
 - Células epiteliales
 - Fibroblastos
 - Terminales nerviosas
 - Células musculares (músculo liso)
 - Células caliciformes

Patológicas

- Liberación de vasoaminas
- Incremento de permeabilidad vascular (histamina)
- Contracción de músculo liso bronquial (leucotrienos)

Puede asociarse a una mutación del receptor de superficie KIT (tirosina-kinasa).⁴

3. **Asma.** Al igual que en otras enfermedades alérgicas la sensibilización previa con activación por la IgE del Fc ϵ RI ocasionará la degranulación de la célula cebada con la liberación de vasoaminas como histamina, PGD2, leucotrienos y β triptasa que producirán la constricción del músculo liso bronquial, hipersecreción de moco y el edema de mucosa, dando la tríada característica de disnea, sibilancias y tos. También existe activación del mastocito en el asma por ASA y por ejercicio, pero en ninguno de los casos se ha demostrado incremento en el número de mastocitos en la mucosa bronquial de los pacientes asmáticos.⁵
4. **Rinitis alérgica.** La liberación de vasoaminas por IgE en la mucosa nasal en un paciente sensibilizado ocasionará en la vía aérea alta los síntomas de estornudos, obstrucción nasal, rinorrea profusa y prurito nasal. La fase tardía estará determinada por la afluencia de células, principalmente eosinófilos y basófilos. La β triptasa se encontrará elevada en los períodos de exposición al antígeno en rinitis estacional.⁶
5. **Conjuntivitis alérgica.** Los síntomas de prurito ocular, ojo rojo, lagrimeo blanca, edema conjuntival y lagrimeo estarán dados por las vasoaminas liberadas por la célula cebada posterior a la exposición al alergeno. Se ha demostrado el in-

1. **Choque anafiláctico:** En el cual se encuentra incremento de la β triptasa que ocasiona la hipotensión que acompaña al choque. Las respuestas bifásicas estarán dadas por la liberación de mediadores preformados.⁴
2. **Mastocitosis sistémica:** En la que encontramos hiperplasia de las células cebadas en el bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea. En ella se encuentran elevados los niveles de α triptasa.

crecimiento de la triptasa en las lágrimas de los pacientes con conjuntivitis alérgica.⁷

6. **Alergia a alimentos.** La alergia a alimentos se presenta en aquellos individuos en quienes ha fallado la tolerancia oral, y puede manifestarse por una amplia gama de signos y síntomas: dermatitis, asma, rinitis, esofagitis, gastritis, colitis, enteritis, gastroenteritis, etc. Se debe a la activación a través de IgE específica creada hacia los diversos alimentos, del Fc ϵ RI de las células cebadas, basófilos y posiblemente eosinófilos y células presentadoras de antígeno de la mucosa gastrointestinal.⁸
7. **Reacciones cutáneas alérgicas.** En padecimientos como la *dermatitis atópica* la exposición a alergenos dará lugar a una respuesta temprana caracterizada por prurito, resequedad y eccema en un paciente con antecedentes familiares o personales de atopía y una respuesta tardía caracterizada por infiltración celular y liberación de citocinas y enzimas citotóxicas, ocasionando edema cutáneo, liquenificación y manchas hipercrómicas entre otros síntomas. Las citocinas IL-4 y 13 inducen la expresión endotelial de VCAM-1 y la IL-16 el tráfico y activación de leucocitos, aumentando la respuesta inflamatoria «*in situ*». Las células cebadas y la quimasa se encuentran incrementadas en las lesiones crónicas. En el individuo atópico pueden coexistir el asma, la rinoconjuntivitis alérgica y la dermatitis atópica.^{9,10}

La *dermatitis de contacto alérgica* se asocia a un incremento en el número y activación de células cebadas. La IgE hapteno-específica desencadena una hipersensibilidad tipo 1, donde el FNT favorece la migración de la célula dendrítica a los ganglios linfáticos, y los niveles de histamina correlacionan con el grado de lesión dérmica.²⁻¹¹

En el *pénfigo buloso* además de los anticuerpos contra los antígenos de los hemidesmosomas (BP180 y BP230) se ha encontrado un incremento en el número y activación de mastocitos, con niveles elevados de triptasa y serin proteasa.¹³

En la *escleroderma* existe un viraje en la polarización de las células T. Inicialmente se manifiesta una activación del perfil Th2, haciendo que la célula cebada aumente en número y actividad, siendo muy abundantes en las lesiones de los estadios tempranos; pero conforme avanza la enfermedad, decrecen los mastocitos en las lesiones en forma inversamente proporcional al desarrollo de la fibrosis y se desarrolla una predominancia Th1. Se piensa que la proliferación y activación de los

mastocitos, no sólo precede, sino favorecen el desarrollo de la fibrosis.¹⁴

8. **Artritis reumatoide.** Se ha demostrado un incremento en el número y activación de células cebadas en el líquido sinovial que correlaciona con la concentración de β triptasa e IL-1 y con el grado de fibrosis, todo lo cual revierte con la administración intraarticular de esteroides, pero no de metotrexate.¹⁵
9. **Fibrosis.** Las células cebadas favorecen la aparición de fibrosis. Se ha observado incremento en su número en trastornos como esclerodermia, fibrosis pulmonar, neurofibromatosis y cicatrización queloide. La histamina degranulada, activa a los queratinocitos, quienes a su vez inducen la activación y proliferación de fibroblastos, con síntesis de colágeno tipo I. Otros mediadores fibrogénicos del mastocito son quimasa, heparina, TGF- β , IL-4 y PGD-F.⁷⁻¹⁶
10. **Enfermedad injerto vs huésped.** En ratones la enfermedad injerto vs huésped se acompaña de zonas de piel escleromatosa y de incremento en el número y activación de células cebadas, posiblemente esto sucede en un intento de aumentar los linfocitos T reguladores.¹⁸

INMUNOMODULACIÓN

Los mastocitos pueden influenciar muchos aspectos biológicos de las células inmunes incluyendo granulocitos, monocitos/macrófagos, células dendríticas, células T y B, células NK y NKT, afectando su reclutamiento, supervivencia, fenotipo y función.¹⁶ El cuadro II muestra algunas funciones inmunomoduladoras generales de las células cebadas:

Experimentalmente, el mastocito expresa MHC I y II, por lo que se cree que son capaces de procesar y presentar antígenos.¹⁷ La expresión de moléculas co-estimuladoras en la superficie del mastocito, como son: miembros de la familia B7, del factor de necrosis tumoral (FNT) y sus receptores, CD28 y el ligando de CD40 (CD40L), son evidencia de sus efectos inmunomoduladores.¹⁹ Además la célula cebada es la fuente de diversos mediadores que pueden promover o suprimir el desarrollo, proliferación, maduración, migración, función y supervivencia, de diversas células del sistema inmune.^{1,3,14,16} Por ejemplo, la histamina puede promover la activación de las células Th1 por el receptor H1, pero también puede suprimir tanto la activación Th1 como la Th2 a través de su receptor H2.²⁰ A través de la liberación de FNT los mastocitos inducen la expresión de las integrinas $\alpha 6\beta 1$ y $\alpha 6\beta 4$ en las células dendríticas, favoreciendo su migración a ganglios linfáticos y la presentación de antígeno a las células T, pudiendo

afectar la diferenciación de los Th nativos y la polarización hacia Th1 o Th2.²⁻²¹ Por ejemplo si se produce prostaglandina D2, se inhibe IL-12 y se favorece la expresión Th2;²³ además, muchas de las citocinas

Cuadro II. Funciones inmunomoduladoras generales de los mastocitos.

Inmunoestimuladoras:

- Promueve los mecanismos de defensa del huésped innatos y adaptativos
- Promueve el reclutamiento de neutrófilos. (FNT, quimiocina CXCL2, leucotrienos, proteasas, triptasa)
- Promueve reclutamiento de linfocitos (FNT, IL-4, IL-5, IL13, 1L-17)
- Promueve reclutamiento de eosinófilos en parasitosis tisular (IL-4, IL-5)
- Promueve migración de células dendríticas (histamina, FNT)
- Aumenta la respuesta Th1 en la encefalomielitis autoinmune experimental (IL-4)
- Aumenta la sensibilización en la dermatitis de contacto (FcεRI, histamina)
- Aumenta la respuesta protectora antígeno específica dependiente de anticuerpos (FNT)

Inmunosupresoras:

- Suprime la respuesta inmune adaptativa (histamina, IL-10)
- Promueve la tolerancia periférica a injertos de piel (IL-10)
- Suprime la respuesta inmune innata a la radiación crónica por rayos UVB (IL-10)

que produce: IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, y el CD40L influencian el desarrollo y función de las células B y la síntesis de IgE.²⁴

La figura 2 muestra algunas funciones inmunsupresoras que derivan de la secreción de IL-10 por la célula cebada.

Los números en la figura se explican en el siguiente texto:

1. La IL-10 reduce la migración, maduración y activación de las células dendríticas.
2. Promueve el desarrollo de células T reguladoras que a la vez establecerán una retroalimentación positiva secretando más IL-10.
3. Reduce la expresión de moléculas co-estimuladoras de células dendríticas.
4. Reduce la proliferación de células T efectoras y su producción de citocinas.
5. Reduce la producción de FNT y de IL-6 por los queratinocitos.
6. Reduce la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio vascular, reduciendo por lo tanto la migración y reclutamiento de leucocitos.
7. Reduce la expresión del receptor de alta afinidad para IgE (FcεRI) y por tanto frena la activación el mastocito dependiente de IgE.
8. Reduce la producción de citocinas proinflamatorias por macrófagos y neutrófilos.

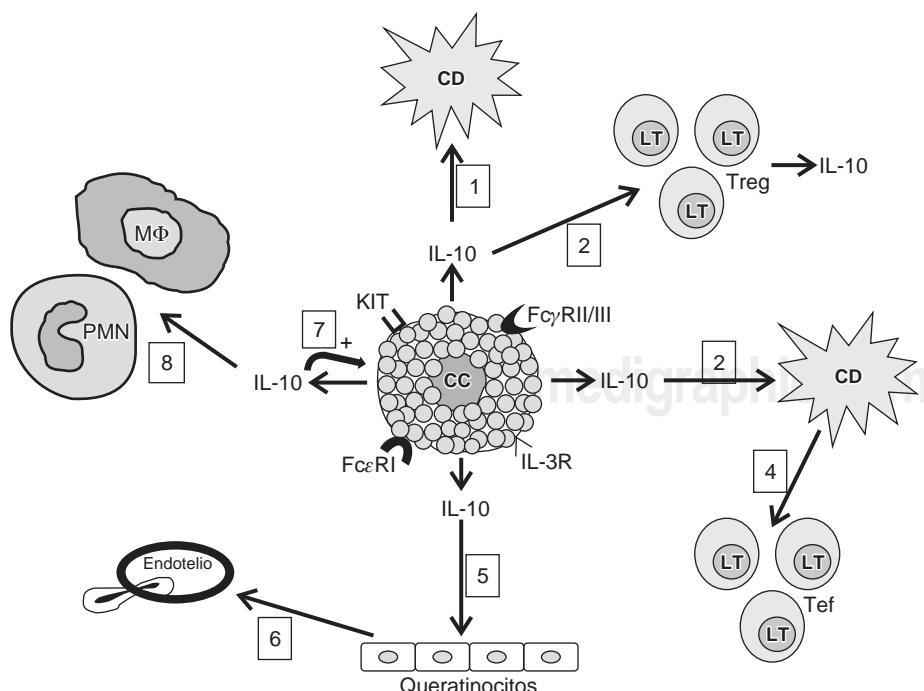


Figura 2. Efectos inmunsupresores de la IL-10 derivada de la célula cebada. CC: célula cebada. CD: célula dendrítica. LT: linfocito T. Treg: T reguladores. Tef: T efectores. PMN: neutrófilo. MΦ: Macrófago. Explicación en el texto. Modificada de referencia 16.

CONCLUSIONES

La célula cebada además de sus funciones efectoras, posee efectos inmunomoduladores positivos y negativos. La comprensión de cómo estas funciones pueden ser inducidas o suprimidas abre nuevos campos de interés para el desarrollo en un futuro cercano de tratamientos específicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Navi D, SZAEGUSA J, Liu FT. Mast cells and immunological skin diseases. *Clin Rev Allerg Immunol* 2007; 33: 144-55.
2. Vliagoftis H, Befus AD. Mast cells at mucosal frontiers. *Curr Mol Med* 2005; 5: 573-89.
3. Nakae S, Suto H, Iikura M et al. Mast cells enhance T cell activation: importance of mast cell coestimulatory molecules and secreted TNF. *J Immunol* 2006; 176: 2238-2248.
4. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS et al. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med* 1987; 316: 1622-6.
5. Casale TB, Wood D, Richerson HB et al. Direct evidence of a role for mast cells in the pathogenesis of antigen-induced bronchoconstriction. *J Clin Invest* 1987; 80: 1507-11.
6. Rasp G, Hochstrasser K. Tryptase in nasal fluid is a useful marker of allergic rhinitis. *Allergy* 1993; 48: 72-4.
7. Butrus SI, Ochsner KI, Abelson MB et al. The level of tryptase in human tears: an indicator of activation of conjunctival mast cells. *Ophthalmology* 1990; 97: 1678-83.
8. Dehlink E, Fiebiger E. The role of the high-affinity IgE receptor, Fc epsilon RI, in eosinophilic gastrointestinal diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29(1): 159-70.
9. Soter NA. Morphology of atopic eczema. *Allergy* 1989; 44(9): 16-9.
10. Irani AM, Sampson HA, Schwartz LB. Mast cells in atopic dermatitis. *Allergy* 1989; 44(9): 31-4.
11. Seike M, Takata T, Ikeda M et al. Histamine helps development of eczematous lesions in experimental contact dermatitis in mice. *Arch Dermatol Res* 2005; 297 (2): 68-74.
12. Suto H, Nakae S, Kakurai M et al. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. *J Immunol* 2006; 176 (7): 4102-12.
13. Brockow K, Abeck D, Hermann K et al. Tryptase concentration in skin blister fluid from patients with bullous skin conditions. *Arch Dermatol Res* 1996; 288 (12): 771-3.
14. Akimoto S, Ishikawa O, Igarashi Y, Kurosawa M et al. Dermal mast cells in scleroderma: their skin density, tryptase/chymase phenotypes and degranulation. *Br J Dermatol* 1998; 138: 399-406.
15. Mican JM, Metcalfe DD. Arthritis and mast cell activation. *J Aller Clin Immunol* 1990; 86: 677-83.
16. Galli SJ, Grimaldi M, Tsai M. Immunomodulatory mast cells: negative, as well as positive regulators of immunity. *Nature Rev* 2008; 8(6): 478-86.
17. Mekori YA, Metcalfe DD. Mast cell-T interactions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 517-23.
18. Murphy GF, Sueki H, Teuscher C et al. Role of mast cells in early epithelial target cell injury in experimental acute graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 451-61.
19. Sayed BA, Christy A, Quirion M et al. The master switch: the role of mast cells in autoimmunity and tolerance. *Annu Rev Immunol* 2008; 26: 705-39.
20. Jutel M. Histamine regulates T-cell and antibody responses by differential expression of H1 and H2 receptors. *Nature* 2001; 413: 420-5.
21. Nakae S, Suto H, Kakurai M et al. Mast cell enhance T cell activation: importance of mast cell-derived TNF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 6467-72.
22. Mazzoni A, Siraganian RP, Leifer CA, Segal DM. Dendritic cell modulation by mast cells controls the TH1/TH2 balance in responding T cells. *J Immunol* 2006; 177: 3577-81.
23. Theiner G, Gessner A, Lutz MB. The mast cell mediator PGD-2 suppresses IL-12 release by dendritic cells leading to Th2 polarized immune responses *in vivo*. *Immunobiology* 2006; 211: 463-72.
24. Gauchat JF, Henchoz S, Mazzel G et al. Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature* 1993; 365: 340-3.

Dirección para correspondencia:

Dra. Blanca María Morfín Maciel
Ignacio Esteva Núm. 107-206.
(Torre nueva anexa al Hospital Mocel).
San Miguel Chapultepec
11850 México, D.F.
E-mail: blancamorfin@hotmail.com