

La estabilización del mastocito por la vitamina D

Dr. José Rafael Espinosa Zendejas,* Dr. José Guadalupe Huerta López,**
Dr. José Antonio Ortega-Martell***

RESUMEN

Los estudios del mastocito y la vitamina D tienen una historia en su investigación y conocimiento que a veces se juntan mucho, como ocurrió en 1931, cuando Adolf Windaus logró la cristalización de la vitamina D y también descubrió la histamina. Por mucho tiempo, la vitamina D se reconoció como la vitamina antirraquítica. Fue en los años 1960 que se esclareció el metabolismo de la vitamina D. A partir de los últimos años, con el desarrollo de la inmunología, alergia y biología molecular, y ligados a los estudios del metabolismo de la vitamina D y la función del mastocito, gradualmente se conocen las múltiples funciones de la vitamina D en el organismo, especialmente en el mastocito, produciendo un desarrollo importante en el conocimiento de la inmunología y alergia. La estabilización del mastocito por la vitamina D es un conocimiento que nos otorgan los múltiples estudios recientes.

Palabras clave: Mastocito, vitamina D, histamina, alergia.

ABSTRACT

Mast cell and vitamin D studies have a history in their research and knowledge, which sometimes come together as much as it did in 1931 that Adolf Windaus achieves crystallization of vitamin D and also discovers histamine. For a long time vitamin D was recognized as the antirraquitic vitamins. It was in the 1960s that the vitamin D metabolism was elucidated. From the last years with the development of immunology, allergy and molecular biology, and linked to studies of vitamin D metabolism and mast cell function, the multiple roles of vitamin D in the body, especially in the mast cell, are gradually becoming known, producing an important development in the knowledge of immunology and allergy. Stabilization of the mastocyte by vitamin D is a knowledge of the many recent studies.

Key words: Mast cell, vitamin D, histamine, allergy.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades alérgicas e inmunológicas se conocen desde la Antigüedad y sus mecanismos metabólicos iniciaron sus estudios a mediados del siglo XIX. El término «alergia» lo describió Clemens Von Pirquet. El desa-

rollo industrial provocó el aumento de la fiebre del heno y el interés por descubrir el mecanismo y las causas de los procesos alérgicos, que en la actualidad afectan a un porcentaje de población de hasta el 40%. El mastocito fue descubierto por Paul Ehrlich en 1876. Estas células provienen de la médula ósea (tejido mieloblástico) que,

* Ex Residente de Pediatría.

** Profesor Titular de Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica y Jefe del Servicio de Alergia.

*** Profesor de Inmunología, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Director de la Mesa Directiva de la WAO.

en forma inmadura, se ubican en los tejidos conectivos, donde maduran, especialmente en pequeños vasos sanguíneos, mucosa respiratoria, digestiva y otros. El contacto inicial del alérgeno en los cuadros alérgicos reacciona con linfocitos B que producen inmunoglobulina E, que se fija al receptor especial de la membrana del mastocito (FceR1), cumpliendo con la etapa de sensibilizar y, en una segunda exposición del alérgeno específico, causar alergia. La vitamina D, conocida tradicionalmente como vitamina antirraquítica por participar en el metabolismo del calcio y fósforo, ha cambiado mucho su perspectiva en los últimos años, y se ha descubierto su importante papel en alergia y procesos inflamatorios. La investigación médica la ha relacionado con la función del mastocito en las enfermedades alérgicas.

MASTOCITO

Bautizado por Ehrlich como *mastzelle* (células cebadas), desempeñan una función importante en las reacciones de hipersensibilidad tipo 1, mediadas por la inmunoglobulina E. Los nuevos estudios de inmunología, biología molecular y genética nos han dado información de las funciones que el mastocito tiene.

Los mastocitos son células relativamente grandes, redondas u ovoides, con gránulos circunscritos a su membrana, núcleo esférico con gran cantidad de gránulos secretorios, con un citoplasma que contiene numerosas mitocondrias y un prominente aparato de Golgi, distinguiéndose por su gran cantidad de grandes gránulos secretorios y finas partículas amorfas. Los gránulos

contienen principalmente histamina, mediador de la respuesta alérgica e inflamatoria y heparina de pobre efecto anticoagulante, que enlaza iónicamente a los grupos granulares. La reposición de los mastocitos se da por nuevas células inmigrantes provenientes del torrente sanguíneo que aporta el tejido mieloblástico, ya que no experimenta autorrenovación.

VITAMINA D

Los estudios de inmunología y biología molecular identifican la presencia de vitamina D en una multitud de órganos, sistemas y complejos celulares, que promueven el interés en conocer su participación, describiéndose en la actualidad las fases de los metabolitos de la vitamina D, desde la radiación en la piel por rayos ultravioleta, hidroxilación en hígado y riñón para formar el metabolito 1-25 (dihidroxi) vitamina D3 o D2, para fijarse en el receptor específico (VDR) en el mastocito. La vitamina D es uno de los 24 micronutrientes indispensables del organismo humano y funciona como una hormona (prohormona) esteroide, ya que cuenta en su fórmula con un anillo ciclopentanoperhidrofenantreno que induce respuestas fisiológicas en el mastocito, recibiendo poca vitamina D unida a proteína transportadora (DBP), entrando al mastocito en forma pasiva la vitamina D no unida.

La vitamina D es un mensajero químico que induce respuestas rápidas del mastocito, incluso regula la transcripción de los genes. La respuesta rápida está mediada por receptores (VDR) de superficie y se une a las células en los receptores nucleares específicos de la

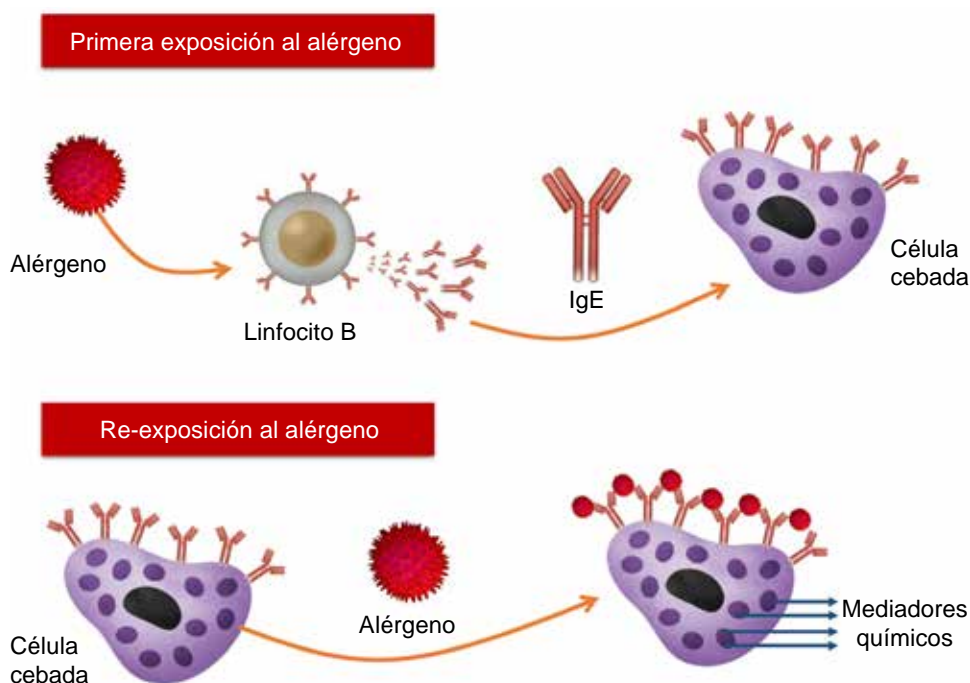


Figura 1.

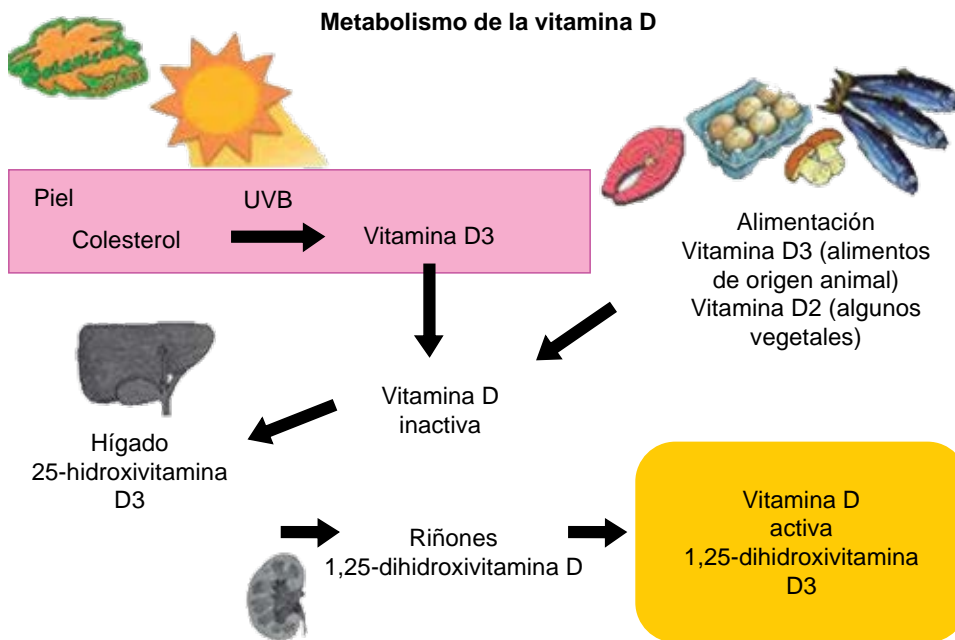


Figura 2.

vitamina D (nVDr). Su activación metabólica es desencadenada por la hormona paratiroidea, uniéndose a los receptores celulares del citoplasma o núcleo, pudiendo producir la activación genética o impedir la duplicación del ADN en la homeostasis de la vitamina D, actuando a la baja, coincidiendo con la supresión de la alfa hidroxilasa del riñón, que regula la cantidad de vitamina circulante. También regula la baja el factor nuclear K β modulador de genes que codifican citoquinas proinflamatorias, al igual que inhibe las células dendríticas y su función de presentación de antígenos; también suprime la proliferación, diferenciación y producción de inmunoglobulinas E en los linfocitos B. Los estados de deficiencia e insuficiencia de la vitamina D, aunque no se expresen clínicamente, implican un riesgo mayor en los resultados a largo plazo.

REGULACIÓN DEL MASTOCITO POR LA VITAMINA D

En la actualidad, se tienen firmes conocimientos de los resultados de estabilización que tiene la presencia de la vitamina D en los mastocitos. Debemos recordar todos los capítulos que formaron la misma ciencia de Inmunología y alergia, los cuales se ocupan del estudio de órganos, tejidos y células que tienen como función reconocer elementos ajenos dando una respuesta inmunitaria.

En el año 430 a. de C., Tucídides escribe que en Atenas, debido a la presencia de una plaga, el enfermo que no moría podía cuidar a los enfermos y no volver a enfermarse. En el siglo XV, intentan prevenir la viruela. En

1796, Edward Jenner se da cuenta de que la pústula de viruela en la vaca produce inmunidad en las personas que se dedican a ordeñar. En el siglo XVIII, Luis Pasteur descubre dos tipos de levadura en los vinos, siendo el inicio de la Microbiología. Además, descubrió los parásitos que infectaban el gusano de seda. En Londres, en 1854, John Snow demostró que «no se debía a un desequilibrio de los humores» el brote de cólera, sino a una infección. En 1865, Joseph Lister indica la esterilización del instrumental quirúrgico y el uso de guantes estériles. Pasteur, en 1881, aplica la vacuna contra el carbunco y, en 1885, contra la rabia. Después vino Robert Koch con sus descubrimientos bacteriológicos y postulados. En 1890, Behring y Kitasato demostraron el mecanismo de la inmunidad. En 1930, Elvin Kabat demostró que las inmunoglobulinas neutralizan y precipitan toxinas, a la vez que aglutinan bacterias. Fue en el siglo XIX y XX que la Inmunología y la alergia fue llevada a la teoría científica. En la actualidad, los procesos alérgicos se investigan y describen a nivel molecular, buscando los diferentes compuestos químicos, sus reacciones y sus condiciones físicas y biológicas. En condiciones normales, el mastocito mantiene una estabilidad que es modificada por el fenómeno de alergia que el antígeno provoca. La reacción de hipersensibilidad a la presencia de un antígeno específico provoca la producción de antígenos E por el linfocito B, que las células dendríticas presentan al mastocito y éste lo capta en el receptor de membrana específico, provocando un cambio en su metabolismo para prepararse a la respuesta que dará en la segunda exposición. La activación específica del mastocito se da cuando el antígeno se une a las fracciones variables

de la IgE, la cual está unida por sus fracciones constantes a un receptor de membrana denominado FcεR1. El mastocito puede responder de inmediato y liberar en pocos minutos las sustancias almacenadas en los gránulos, produciendo también una cantidad de sustancias conocidas como las citocinas, como las interleucinas 3, 4, 5, 6, 8, 10, TNF-alfa que regulan las células inflamatorias, además de leucotrienos y eicosanoides. Los mastocitos de las zonas de contacto entre el medio exterior e interno del organismo se activan por antígenos no inmunitarios del ambiente. La estabilización del mastocito por la vitamina D es descubierta en múltiples investigaciones, y está dada por la participación intracelular que tiene la 1,25-dihidroxitamina D en interferir el metabolismo del mastocito al ingresar al citoplasma, unirse al RVD, reclutando otro receptor nuclear (RXR) receptor de ácido retinoico, formando el complejo RVD/RXR/vitamina D que se une al ADN, produciendo la transcripción nuclear, desencadenando la cascada de moléculas que regulan los genes específicos, evitando la reacción del mastocito.

LA BIOLOGÍA MOLECULAR

La biología molecular es el estudio de la estructura, función y composición de las moléculas biológicamente importantes. Explica los fenómenos de la vida, estudiando las macromoléculas, en particular los ácidos nucleicos como el ADN y las diferentes proteínas. Junto con la

Genética, estudia la estructura, funcionamiento de los genes y la regulación (inducción y represión) de la síntesis celular de enzimas y otras proteínas. Con la **Citología**, revisa las estructuras subcelulares (núcleo, nucleolo, mitocondrias, ribosomas, lisosomas, etc.) y sus funciones en la célula. Con la **Bioquímica**, estudia la composición y cinética de las enzimas, especialmente la catálisis enzimática, activaciones, inhibiciones competitivas o alostéricas, etc. Junto con la **Filogenética**, estudia la evolución celular.

La biología molecular se diferencia de las otras ciencias en los métodos y objetivos, fijándose preferentemente en el comportamiento biológico de las macromoléculas dentro de las células, para explicar las funciones biológicas a nivel molecular. También aprovecha en sus métodos de investigación el uso de la microscopía electrónica, la difracción de rayos X, la ultracentrifugación diferencial, la cromatografía de gases, la espectrografía infrarroja, la química de isótopos trazadores, etc. Un ejemplo de investigación junto con la genética es: información genética del ADN nuclear, ARN mensajero, activación de los aminoácidos por el ARN transportador y ordenación de aminoácidos activados sobre el ribosoma (la pauta la fija el ARN mensajero para la obtención de la enzima). La biología molecular nos permite en la actualidad bosquejar fenómenos moleculares en los procesos biológicos, entre los cuales se encuentran la inmunología, alergia, el mastocito, la histamina y la vitamina D.

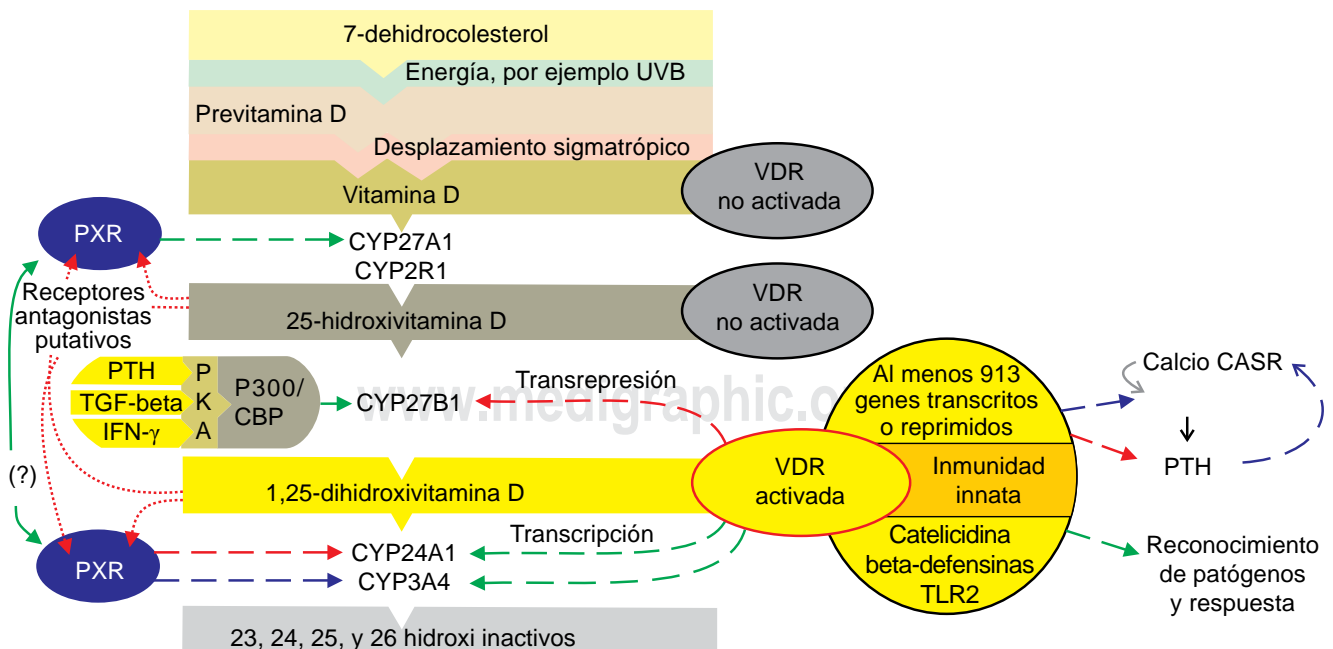


Figura 3.

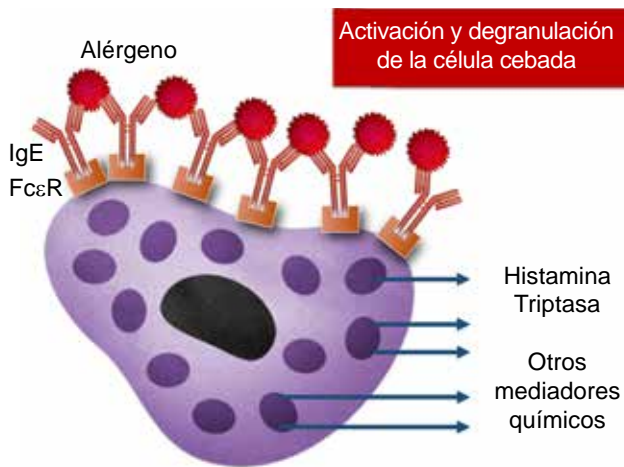


Figura 4.

SUPLEMENTARIO DE LA VITAMINA D

La vitamina D es una sustancia indispensable en la homeostasis del cuerpo humano. La estabilización que causa en el mastocito consolida la necesidad que se tiene de mantener niveles adecuados de vitamina D y por lo cual tiene varios factores que modifican la homeostasis de la misma y se mencionan a continuación: 1. La situación geográfica varía la intensidad de la radiación ultravioleta, al igual que los cambios de estación. 2. Según el estudio de 2,000 mujeres del Medio Oriente, el 96% tuvo menos de 20 ng/mL y 60% menos de 12 ng/mL por la cubierta del vestido. 3. El uso de bloqueador solar reduce el 90% de radiación. 4. Infantes amamantados no reciben la luz solar, los cuales requieren 400 UI/día. 5. La pigmentación de la piel entre más oscura capta menos radiación. Los valores normales en suero de 25-hidroxivitamina D son de 20 a 50 ng/mL (50 a 125 nmol/L). La estabilización del mastocito es básica y nos orienta a un aspecto simple y fundamental, que es indispensable tener niveles normales de vitamina D, ya que se ha subestimado su deficiencia y la cantidad de riesgos en que se asocia. Son pocos los alimentos que la contienen, como el salmón, sardina, atún, huevos de gallina alimentada con vitamina D, leche, jugos y cereales fortificados con vitamina D. Como medicamento, se indican 50 ng/día de vitamina D.

REGULACIÓN INMUNOLÓGICA DE LA VITAMINA D

El mastocito es estable en la mayoría de veces que ingresa una sustancia inerte, común, que no produce patología alguna. En la enfermedad alérgica, el mastocito es el principal participante, que, al reaccionar, produce una serie de síntomas causados por la gran cantidad

de histamina que segrega, y de heparina y otras sustancias, que promueven la participación de otras células con mas sustancias para producir la inflamación de órganos y tejidos correspondientes. La ruta clásica de la alergia de células presentadoras de antígeno que lo procesan en su interior (linfocito T) —linfocito B para la producción de IgE— se une al mastocito que sensibiliza en la segunda exposición el cuadro alérgico. Esta secuencia resume una forma esquemática de la alergia tipo reacción inmediata. La vitamina D, a través del receptor RVD, es un potente modulador del sistema inmune, que inhibe la reacción del mastocito. Las diversas investigaciones con líneas de mastocitos humanos reconocidos por la Organización Mundial de la Salud y con mastocitos de ratón han sido estudiadas en diversas partes del mundo, buscando la información de la respuesta que tienen los mastocitos con la presencia o ausencia de la vitamina D, como factor de estabilidad. Los resultados son muy claros en las investigaciones que se han realizado, mencionando que las líneas de mastocitos que se exponen a vitamina D muestran total estabilidad y los mastocitos que participan sin vitamina D no frenan su reactividad; por lo cual, la información aceptada en general es el reconocimiento de la importancia que tiene la vitamina D en una gran cantidad de fenómenos que afectan a la humanidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol.* 2014; 14 (7): 478-494.
2. Lieberman P, Garvey LH. Mast cells and anaphylaxis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016; 16 (3): 20.
3. Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 137 (6): 1674-1680.
4. Afrin LB. Mast cell activation disease and the modern epidemic of chronic inflammatory disease. *Transl Res.* 2016; 174: 33-59.
5. Veatch SL, Chiang EN, Sengupta P, Holowka DA, Baird BA. Quantitative nanoscale analysis of IgE-FcεRI clustering and coupling to early signaling proteins. *J Phys Chem B.* 2012; 116 (23): 6923-6935.
6. Lin S, Cicala C, Scharenberg AM, Kinet JP. The Fc(epsilon)RIbeta subunit functions as an amplifier of Fc(epsilon)RIgamma-mediated cell activation signals. *Cell.* 1996; 85 (7): 985-995.
7. Sibilano R, Frossi B, Pucillo CE. Mast cell activation: a complex interplay of positive and negative signaling pathways. *Eur J Immunol.* 2014; 44 (9): 2558-2566.
8. Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, Stoffels K, Bouillon R, Mathieu C. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro-inflammatory profile. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) works as anti-inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77 (1): 47-57.
9. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The impact of vitamin D levels on inflammatory status: a systematic review of immune cell studies. *PLoS One.* 2015; 10 (11): e0141770.

10. Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, Kalia V. Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2016; 53 (2): 132-145.
11. Wei R, Christakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*. 2015; 7 (10): 8251-8260.
12. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Immunomodulatory effects of vitamin D in peripheral blood monocyte-derived macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med*. 2014; 14 (3): 275-283.
13. Yip KH, Kolesnikoff N, Yu C, Hauschild N, Taing H, Biggs L et al. Mechanisms of vitamin D₃ metabolite repression of IgE-dependent mast cell activation. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (5): 1356-1364, 1364.e1-14.
14. Feng BS, Zheng PY, Chen X, Liao XQ, Yang PC. Investigation of the role of cholera toxin in assisting the initiation of the antigen-specific Th2 response. *Immunol Invest*. 2008; 37 (8): 782-797.
15. Jung HS, Kim MH, Gwak NG, Im YS, Lee KY, Sohn Y et al. Antiallergic effects of *Scutellaria baicalensis* on inflammation *in vivo* and *in vitro*. *J Ethnopharmacol*. 2012; 141 (1): 345-349.
16. Consiglio M, Destefanis M, Morena D, Foglizzo V, Forneris M, Pescarmona G et al. The vitamin D receptor inhibits the respiratory chain, contributing to the metabolic switch that is essential for cancer cell proliferation. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e115816.
17. Ban T, Sato GR, Nishiyama A, Akiyama A, Takasuna M, Umehara M et al. Lyn kinase suppresses the transcriptional activity of IRF5 in the TLR-MyD88 pathway to restrain the development of autoimmunity. *Immunity*. 2016; 45 (2): 319-332.
18. van Heel DA, Udalova IA, De Silva AP, McGovern DP, Kinouchi Y, Hull J et al. Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF(-kappa)B transcription factors. *Hum Mol Genet*. 2002; 11 (11): 1281-1289.
19. Finn DF, Walsh JJ. Twenty-first century mast cell stabilizers. *Br J Pharmacol*. 2013; 170 (1): 23-37.
20. Jeong YI, Kim YJ, Ju JW, Hong SH, Lee MR, Cho SH et al. Identification of anti-allergic effect of *Clonorchis sinensis*-derived protein venom allergen-like proteins (CsVAL). *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 445 (3): 549-555.
21. Amir-Moazami O, Alexia C, Charles N, Launay P, Monteiro RC, Benhamou M. Phospholipid scramblase 1 modulates a selected set of IgE receptor-mediated mast cell responses through LAT-dependent pathway. *J Biol Chem*. 2008; 283 (37): 25514-25523.
22. Meckel K, Li YC, Lim J, Kocherginsky M, Weber C, Almoghrabi A et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration is inversely associated with mucosal inflammation in patients with ulcerative colitis. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104 (1): 113-120.
23. Silwal P, Shin K, Choi S, Kang SW, Park JB, Lee HJ et al. Adenine suppresses IgE-mediated mast cell activation. *Mol Immunol*. 2015; 65 (2): 242-249.
24. Silvagno F, Consiglio M, Foglizzo V, Destefanis M, Pescarmona G. Mitochondrial translocation of vitamin D receptor is mediated by the permeability transition pore in human keratinocyte cell line. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e54716.
25. Sequeira VB, Rybchyn MS, Tongkao-On W, Gordon-Thomson C, Malloy PJ, Nemere I et al. The role of the vitamin D receptor and ERp57 in photoprotection by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Endocrinol*. 2012; 26 (4): 574-582.
26. Rawlings DJ, Schwartz MA, Jackson SW, Meyer-Bahlburg A. Integration of B cell responses through Toll-like receptors and antigen receptors. *Nat Rev Immunol*. 2012; 12 (4): 282-294.
27. Maruotti N, Cantatore FP. Vitamin D and the immune system. *J Rheumatol*. 2010; 37 (3): 491-495.
28. Zhang Y, Leung DY, Richers BN, Liu Y, Remigio LK, Riches DW et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *J Immunol*. 2012; 188 (5): 2127-2135.
29. Calton EK, Keane KN, Soares MJ. The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18 (4): 367-373.
30. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012; 77 (1): 26-35.

Dirección para correspondencia:
Dr. José Rafael Espinosa Zendejas
Instituto Nacional de Pediatría.
Insurgentes Sur. 3700 C, Col. Insurgentes Cuicuilco,
Alcaldía Coyoacán, 04530, Ciudad de México.