

# Inmunoterapia Alergológica con lisados de bacterias como adyuvantes

## Allergy immunotherapy with bacterial lysates as adjuvants

Daniel Ramón Gutiérrez Rodríguez\*<sup>1</sup>, Carlos Alberto Ulloa Benítez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Universitario Católico de Cuenca, Ecuador

<sup>2</sup> Hospital General Calixto García, Cuba

\*danielgr0205@gmail.com



Recibido: 10 de noviembre de 2020

Aceptado: 15 de enero de 2021

### Resumen

**Antecedentes:** La respuesta inmune es un complejo fenómeno que entraña la estimulación de células, por lo menos en dos direcciones; una que lleva a la proliferación de linfocitos especializados en la síntesis y secreción de los anticuerpos o inmunoglobulinas del suero, responsables de la inmunidad humoral, y la otra que determina la aparición de células capaces de actuar sin la intervención de inmunoglobulinas. **Objetivo:** revisar los referentes bibliográficos con los adyuvantes inmunológicos en el uso de los lisados bacterianos como potenciadores de la respuesta inmune. **Metodología:** se procedió a la revisión bibliográfica de artículos especializados publicados en bases de datos científicas como Scielo, Redalyc y PubMed. **Resultados:** No todos los adyuvantes actúan de la misma manera, ya que algunos exaltan la respuesta inmune humoral y otros la mediada por células. Se considera que los macrófagos, los linfocitos T y los linfocitos B son las células que participan en la exaltación de la antigenicidad. **Conclusiones:** La inmunidad contra infecciones bacterianas está mediada por mecanismos celulares y humorales; donde un microorganismo debe ser considerado como un verdadero saco antigénico dentro del cual se pueden encontrar antígenos diferentes y cada uno de ellos con capacidad inmunogénica y en condiciones de desencadenar una respuesta inmune hacia la producción de anticuerpos. Se han utilizado componentes de la BCG en los humanos como inmunostimuladores, pero no como inmunoterapia contra las enfermedades alérgicas.

**Palabras clave:** respuesta inmune, adyuvantes, inmunoglobulinas.

### Abstract

**Background:** The immune response is a complex phenomenon that involves the stimulation of cells, in at least two directions; one that leads to the proliferation of lymphocytes specialized in the synthesis and secretion of serum antibodies or immunoglobulins, responsible for humoral immunity, and the other that determines the appearance of cells capable of acting without the intervention of immunoglobulins. **Objective:** to review the bibliographic references with immunological adjuvants in the use of bacterial lysates as enhancers of the immune response. **Methodology:** we proceeded to a bibliographic review of specialized articles published in scientific databases such as Scielo, Redalyc and PubMed. **Results:** Not all adjuvants act in the same way, since some enhance the humoral immune response and others the cell-mediated one. Macrophages, T lymphocytes, and B lymphocytes are considered to be the cells involved in enhancing antigenicity. **Conclusions:** Immunity against bacterial infections is mediated by cellular and humoral mechanisms; where a microorganism must be considered as a true antigenic sac within which different antigens can be found and each one of them with immunogenic capacity and in conditions to trigger an immune response towards the production of antibodies. Components of BCG have been used in humans as immunostimulators, but not as immunotherapy against allergic diseases.

**Key words:** adjuvants, immune answer, immunoglobulins .

## 1 Introducción

La respuesta inmune es un complejo fenómeno que entraña la estimulación de células, por lo menos en dos direcciones; una que lleva a la proliferación de linfocitos especializados en la síntesis y secreción de los anticuerpos o inmunoglobulinas del suero, responsables de la inmunidad

humoral, y la otra que determina la aparición de células capaces de actuar sin la intervención de inmunoglobulinas, dando lugar a la llamada inmunidad mediada por células, la cual puede ser inducida por inmunoterapia con antígenos que contienen una parte proteica (como la mayoría de los antígenos de bacterias, virus, hongos, parásitos).<sup>1</sup>

Este trabajo aborda como objetivo revisar lo referentes con los adyuvantes inmunológicos, y lograr un sustento científico en el uso de los lisados bacterianos como potenciadores de la respuesta inmune.

## 2 Metodología

Se realizó una compilación de artículos y textos relacionados con el tema. Dada la escasez de artículos científicos que aborden el tema, se procedió a la búsqueda de los argumentos encontrados en internet, y la proyección enfocada por los autores en libros de texto.

## 3 Desarrollo y discusión

Los adyuvantes pueden ser antigénicos o no, entre los primeros se encuentran los bacilos acidoresistentes, bacterias gramnegativas y sus endotoxinas, la *Bordetella pertussis*, los anticuerpos, la fitohemaglutinina etc. Los no antigénicos pueden tener diferentes orígenes, como el hidróxido de aluminio, el alumbre, el fosfato de calcio, la portamirazinc, la lanolina, aceites minerales etc.

Los mecanismos de acción de los adyuvantes pueden ser variados:

- 1) Formando un depósito de antígeno que se libra lentamente en el tiempo.
- 2) Reclutando células implicadas en la presentación de antígenos.
- 3) Estimulando la producción de citoquinas o de células co-estimuladoras importantes para la respuesta inmune.

No todos los adyuvantes actúan de la misma manera, ya que algunos exaltan la respuesta inmune humoral y otros la mediada por células. Se considera que los macrófagos, los linfocitos T y los linfocitos B son las células que participan en la exaltación de la antigenicidad. Los antígenos solubles y los específicos, transformados o particulados por acción de un adyuvante serio procesado por los macrófagos, los que impedirían su fuga y además, probablemente por la formación de complejos ARN-antígeno, facilitando su presentación a las células inmunocompetentes, mejorando de este modo la respuesta. Para algunos adyuvantes sería necesaria la participación de células T y B en la potenciación de la respuesta inmune humoral ya que se ha demostrado que la depleción de células T no favorece la formación de anticuerpos por los linfocitos B por estimulación adyuvante, sin embargo otros actúan directamente sobre las células B ejerciendo un efecto mitogénico; la dosis del antígeno influye en estos casos, ya que se ha observado una menor dependencia de células T cuando la cantidad de inmunógeno inoculada es grande. El requerimiento de células T o B ha sido estimado por la influencia del adyuvante en la producción de anticuerpos de tipo IgM o IgG, que como se sabe los primeros no son T dependientes y si los son los segundos. Hay adyuvantes que actuarían activando a los macrófagos, los que estimularían a los linfocitos facilitando su respuesta, otros en cambio estimularían directamente la proliferación y diferenciación celular, algunos como los

lipopolisacáridos provenientes de las paredes bacterianas son mitógenos selectivos de los linfocitos B, mientras que otros como la vitamina A lo hace sobre los linfocitos T, también pueden actuar modificando la permeabilidad de la membrana citoplasmática de las células inmunocompetentes favoreciendo la captación del antígeno.

Se considera que ciertos adyuvantes pueden ejercer su acción variando la cinética de la respuesta inmune humoral o celular; interfiriendo en la regulación de las inmunoglobulinas de tipo IgM; estimulando la adenilciclase con aumento del AMP cíclico, el que participa en la síntesis de ácidos nucleicos y proliferación celular.<sup>2</sup>

Ahora bien como se sabe, la inmunidad contra infecciones bacterianas esta mediada por mecanismos celulares y humorales; donde un microorganismo debe ser considerado como un verdadero saco antigénico dentro del cual se pueden encontrar antígenos diferentes y cada uno de ellos con capacidad inmunogénica y en condiciones de desencadenar una respuesta inmune hacia la producción de anticuerpos, y así lograr una memoria inmunológica eficiente dependiente del mecanismo celular implicado, donde la inmunoterapia por vía oral asegura la protección de la mucosa del árbol respiratorio contra numerosos agentes infecciosos.

La gran ventaja de vacunas microbianas atenuadas utilizadas como adyuvantes en alergología es que ellos consiguen todas las respuestas inmunes innatas y adaptativas, y es por consiguiente la manera ideal de inducir la inmunidad defensora.<sup>3</sup>

La inmunidad humoral es la principal respuesta protectora contra bacterias extracelulares. Algunos de los componentes más inmunogénicos de las paredes celulares de las bacterias y de sus cápsulas son polisacáridos, los cuales son prototipos de antígenos timoindependientes.

Estos antígenos estimulan de forma directa las células B, y dan lugar a una fuerte respuesta de IgM, pudiendo producirse, además, otros isotipos de inmunoglobulinas, probablemente como resultado de la producción de citoquinas que promueven el cambio o sustitución entre isotipos de cadenas pesadas.

El ejemplo mejor documentado, quizás, es la respuesta inmune humoral contra el polisacárido capsular de neumococo, que está predominantemente caracterizada por la producción de anticuerpos IgG-2.

La principal respuesta de células T frente a bacterias extracelulares consiste en la producción de células T cooperadoras CD4<sup>+</sup>, que son estimuladas por inmunógenos proteicos, asociados con moléculas del sistema o complejo mayor de histocompatibilidad MHC clase II.

Como se conoce, los microorganismos extracelulares y los antígenos solubles son fagocitados por las células presentadoras de antígenos (CPAs); los antígenos son procesados y los fragmentos de las proteínas se asocian, principalmente, con las moléculas de MHC-II.<sup>1</sup>

Las CPAs pueden ser profesionales (fagocitos mononucleares células dendríticas, células de Langerhans de la piel) y no profesionales más definidas son, linfocitos B, y células

endoteliales. La presentación antigénica de las células B a las células T-CD4<sup>+</sup> y la liberación de citoquinas produce una estimulación que involucran tres tipos de mecanismos efectores:

- 1) Producción de anticuerpos de clase IgG, que opsonizan las bacterias favoreciendo la fagocitosis, mediante unión a los receptores Fc- $\gamma$  de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Las inmunoglobulinas, IgM e IgG, activan el complemento, generando C3b e iC3b que se unen a los receptores tipos 1 y 3, promoviendo la fagocitosis.
- 2) Los anticuerpos IgM e IgG, que neutralizan las toxinas bacterianas y evitan su unión a las células diana o blanco. La inmunoglobulina del tipo IgA presente en varias secreciones (tractos gastrointestinal y respiratorio) son esenciales y su importancia radica en la neutralización de las toxinas bacterianas, así como prevenir la colonización en órganos extraluminales. La IgA desempeña un papel clave en la inmunidad de la mucosa, debido a que puede ser selectivamente transportada a través de esta; su déficit está muy relacionado con la aparición de patrones inmunodeficientes, así como la exacerbación de las enfermedades alérgicas.
- 3) Las inmunoglobulinas IgM e IgG, que activan el complemento y llevan a la producción del complejo de ataque a la membrana (CAM), de acción microbicida, y a la liberación de productos que son mediadores en la inflamación aguda (C3a, C4a, C5a) potentes anafilotoxinas, y de opsoninas (C3b). Sin embargo, la función lítica del CAM es más importante en algunas bacterias. Por ejemplo, las deficiencias en los últimos componentes del complemento, C5 al C8 (que forman parte del CAM), están asociadas a una alta susceptibilidad a las infecciones por *Neisseria*, pero no a otras infecciones bacterianas.

La función efectora de los linfocitos T-CD4<sup>+</sup> está mediada por citoquinas que estimulan la secreción de inmunoglobulinas, inducen inflamación local e incrementan la actividad fagocítica y microbicida de los macrófagos. El interferón- $\gamma$  y el TNF son las principales citoquinas responsables de la activación de los macrófagos y del proceso inflamatorio. Otras citoquinas son importantes para la secreción y el cambio de clase de inmunoglobulinas. Recientemente, se han descrito algunas toxinas bacterianas que pueden estimular la activación de grandes cantidades de linfocitos T-CD4<sup>+</sup>. Cualquiera de esas toxinas puede estimular todas las células T en un individuo que expresen los genes relacionados con los receptores de células T. Dichas toxinas han sido denominadas superantígenos.<sup>4</sup>

Los estudios iniciales sobre la producción de anticuerpos hicieron observar asimismo que ciertas asociaciones de antígenos podían aumentar la respuesta de anticuerpos. Este fenómeno se aplicó al desarrollo de vacunas celulares mixtas, y la potenciación de la respuesta anticuerpo se dio en llamar acción adyuvante. El mejor conocido y más potentes de los antiguos adyuvantes es quizás el adyuvante completo

de Freund, que se utiliza extensamente para potenciar la producción de anticuerpos.<sup>1</sup>

El adyuvante completo de Freund es un inmunopotenciador de uso generalizado que se compone de micobacterias muertas en suspensión en una emulsión agua-aceite. Cuando se mezcla el antígeno con adyuvante completo de Freund y se inyecta por vía subcutánea o intradérmica, es posible obtener una notable potenciación de la producción de anticuerpos, de manera especial con antígenos proteicos. El principal efecto consiste en un nivel persistente y duradero de inmunidad celular frente a antígenos proteicos. La inmunización con adyuvante incompleto de Freund (desprovisto de micobacterias) estimulará la formación de anticuerpos, pero no se observa entonces sino una forma transitoria de hipersensibilidad retardada. Otro rasgo interesante es que el adyuvante incompleto de Freund estimula sobre todo un anticuerpo de tipo Gamma-1 (IgG1) mientras que el adyuvante completo suscita la estimulación de anticuerpo de tipo Gamma-2 (IgG2). Se ha demostrado el carácter adyuvante de bacterias tales como BCG, bacilos tuberculares, y muchos otros gérmenes residen por entero en las sustancias químicas relativamente simples que componen el esqueleto de la pared celular. Otros esqueletos de paredes celulares menos purificados, pero químicamente definidos, actúan estimulando ambos tipos de inmunidad, celular y humoral. Si bien estos esqueletos de paredes celulares no se prestan a síntesis, poseen grandes ventajas como relativa simplicidad, definición química y consiguiente uniformidad y ausencia de muchas reacciones secundarias.

Se han considerado nuevos criterios para establecer la seguridad de los adyuvantes inmunológicos, aunque en ningún caso estas sustancias cumplen totalmente con estos, los que se señalan a continuación: deben ser químicamente definidos, capaces de inducir respuesta inmune protectora con antígenos débiles; producir efectos con dosis bajas (pocas inyecciones), efectivo en niños pequeños y recién nacidos, capaces de producir respuesta inmune persistente y de alta afinidad con anticuerpos de la clase IgG; atóxicos (inocuos), seguros y biodegradables.

Los antígenos microbianos pueden ser proteínas, las que frecuentemente están situadas en la membrana celular y en el espacio periplasmático; hidratos de carbono, que constituyen sobre todo los antígenos de superficie; y en algunos casos particulares, como el de las enterobacterias, complejos glúcido-fosfolipídico que son verdaderas endotoxinas y forman parte de la pared celular. No todos los constituyentes antigénicos de una bacteria tienen la misma capacidad inmunogénica; hay algunas que originan anticuerpos con suma facilidad, mientras que otros necesitan concentraciones altas para conseguirlo. No todos los microorganismos tienen una estructura similar. En algunos hay un predominio de componentes proteínicos, en tanto que en otros los hidratos de carbono constituyen los antígenos que permiten la diferenciación en tipos dentro de una especie, tal es el caso del neumococo. A los antígenos bacterianos ubicados en el soma se les denomina antígenos O, a los

de la envoltura o capsulares, antígenos K y a los ciliares antígenos H.<sup>2</sup>

El efecto adyuvante sobre la formación de anticuerpos solo tiene lugar tras la fijación del antígeno por los macrófagos. El efecto parece, pues, basado en la multiplicación de la células sensibles al antígeno.<sup>5</sup>

Las vacunas bacterianas están basadas en componentes o fragmentos no celulares de bacterias, incluyendo componentes inofensivos de toxinas. Dado que muchas vacunas derivadas de antígenos acelulares no inducen una respuesta adaptativa lo suficientemente fuerte, a la mayoría de vacunas bacterianas se les añaden coadyuvantes que activan las células del sistema inmunitario innato presentadoras de antígenos para potenciar la inmunogenicidad.<sup>6</sup>

Los lipopolisacáridos bacterianos (LPS) pueden actuar por vías inespecífica y específica, según plantea Gupta y Griffin P; son activadores de linfocitos, macrófagos y TNFa. Se ha experimentado con ellos para combatir las inmunodeficiencias.<sup>7</sup> Estas sustancias han sido utilizadas por más de 70 años para aumentar la respuesta inmune específica; por tanto, se incluyen en la modulación selectiva para la inmunopotenciación, como un caso particular en la inmunomodulación.<sup>6</sup> Los receptores de reconocimiento de patrón son proteínas que emplean casi todos los organismos para identificar moléculas relacionadas con patógenos microbianos. Los péptidos antimicrobianos llamados defensinas constituyen un componente de la respuesta inmunitario innata que se ha conservado a lo largo de la evolución, está presente en todos los animales y plantas y representa la forma principal de inmunidad sistémica de los invertebrados. El sistema del complemento y las células fagocitarias también se encuentran presentes en la mayoría de los invertebrados. Las ribonucleasas y la ruta de interferencia de ARN se conservan en todos los eucariotas y se piensa que desempeñan una función en la respuesta inmunitaria ante los virus y otros materiales genéticos extraños.<sup>8</sup>

La activación del sistema del complemento, en ausencia de anticuerpos, desempeña también un importante papel en la eliminación de estas bacterias. Las bacterias grampositivas contienen un peptidoglucano en su pared celular, que activa la vía alterna del complemento, promoviendo la formación de la C3 convertasa. Los LPS de la pared de los gramnegativos fueron las primeras sustancias que demostraron capacidad para la activación de la vía alterna del complemento en ausencia de anticuerpos. Las bacterias que expresan manosa en su superficie pueden unirse a proteínas homólogas a C1q; esta unión puede activar el complemento por la vía clásica, sin la participación de anticuerpos. Uno de los resultados de la activación del complemento es la generación de C3b, que actúa como opsonina, facilitando la fagocitosis de las bacterias. Por otra parte, el complejo de ataque a la membrana (CAM) lisa las bacterias y otros productos generados en su activación, participan en la respuesta inflamatoria, mediante el reclutamiento y la activación de los leucocitos.<sup>9</sup>

En consideración con la inmunidad mediada por células, es de señalar que puede ser inducida por la inmunización con adyuvantes de origen proteico (como la mayoría de los antígenos de bacterias, virus y hongos). Los antígenos polisacáridos puros rara vez inducen inmunidad mediada por células, a no ser que se ligan a moléculas proteicas de soporte actuando como haptenos. Si la mayoría de los antígenos son reconocidos tanto por el repertorio de linfocitos T y B, se ha de tener en cuenta que linfocitos B reconocen generalmente a los antígenos en su forma nativa, mientras que los linfocitos T reconocen a los antígenos después de ser procesados por la célula presentadora de antígenos.

La inmunidad mediada por células consiste en dos tipos de reacciones:

- 1) Activación de los macrófagos por las citoquinas producidas por las células T, sobre todo IFN- $\gamma$ , con la consiguiente muerte de los microorganismos fagocitados.
- 2) Lisis de las células infectadas por los linfocitos T citolíticos CD8<sup>+</sup>.

Los inmunógenos proteicos de las bacterias intracelulares estimulan los linfocitos T, tanto CD4<sup>+</sup> como CD8<sup>+</sup>. Los CD4<sup>+</sup> responden a los antígenos presentados por las células presentadoras en el contexto del MHC de clase II. Un ejemplo de estos antígenos es el derivado proteico purificado (PPD) de *Mycobacterium tuberculosis* que contiene, entre otros, muramildipéptidos que activan a los macrófagos y células de Langerhans. Este PPD es un potente inductor de la diferenciación de los linfocitos T cooperadores CD4<sup>+</sup> en el fenotipo Th1, las que activan a las NK las cuales estimulan la producción de IFN- $\gamma$ , el cual a dosis bajas y tiempo exposición corto es capaz de producir inhibición síntesis de IgE, así como inhibición de la expresión de CCR3, inhibición de la metaplasia del epitelio y conservación de la función de barrera del epitelio con una inhibición de la fibrosis, sin embargo en su acción proinflamatoria y manteniendo dosis altas y tiempo exposición largo se produce aumento en las moléculas de adhesión, expresión de moléculas clase II y producción de gránulos hipodensos del eosinófilo, también activa a los neutrófilos y hace que su adhesividad sea mayor frente a las células endoteliales venulares y que estas puedan diferenciarse para formar vénulas endoteliales altas que atraen linfocitos de la circulación y estimula la actividad citolítica de las NK. El efecto neto de estas actividades del IFN- $\gamma$  es favorecer reacciones inflamatorias ricas en macrófagos, mientras que inhibe reacciones ricas en eosinófilos dependientes de IgE. La inhibición génica selectiva de esta citoquina o su receptor hacen susceptible al desarrollo de infecciones por microorganismos intracelulares, tales como las micobacterias, debido a una diferencia en la activación de los macrófagos los que participan en la producción de IL-12.<sup>10</sup> La IL-12 induce selectivamente la diferenciación de linf Th0 en Th1, pero suprime las funciones dependientes de Th2 como la producción de IL-4, IL-10 e IgE. Estas últimas capacidades se explotan en las preparaciones de vacunas, con la esperanza de que la inclusión de IL-12 también induzca la producción de

GM-CSF, TNF, IL-6 y en poca extensión de IL-2. Actúa sinérgicamente con IL-2 en la promoción de respuestas de la célula T citotóxica. Como tal, la IL-2 puede ser prometedora como un inmunopotenciador antitumoral. La IL-12 tiene importancia crítica para que se generen respuestas de tipo Th1 que conceden protección en las infecciones por parásitos.

Este PPD, se han utilizado en los humanos como inmunostimulador, pero no como inmunoterapia contra las enfermedades alérgicas.<sup>10</sup> Sin embargo, autores como Shirakawa de la relación inversa entre enfermedad atópica y respuesta tuberculínica han aparecido varios trabajos experimentales en animales, demostrando como la administración de *Mycobacterium bovis* o *vaccae* previene o anula la respuesta alérgica. Recientemente Arkwright y David han publicado un estudio a doble ciego y aleatorizado en el que administran antígenos de *Mycobacterium vaccae* a niños con dermatitis atópica moderada-grave, encontrando un 48% de reducción en la superficie afecta en el grupo activo, frente a un 4% en el grupo control, y una reducción en la puntuación de la gravedad del 68 frente a un 18% en el grupo control. Esta mejoría comienza al mes de la administración de la dosis del *mycobacterium* y aumenta hasta los límites reflejados anteriormente a los 3 meses. El segundo de los estudios realizados, sobre 56 niños entre 2 y 18 años, refleja que la administración de la bacteria no ofrece ninguna mejoría en los niños más pequeños pero sí en aquellos mayores de 6 años, edad en la que de forma natural, regresa la dermatitis atópica. El último de los estudios publicados por este grupo intenta demostrar la hipótesis de la inhibición de las citocinas Th2 tras la administración de *mycobacterium vaccae*, pero no encuentra diferencias significativas ni en la actividad tipo Th1, ni en la actividad TGF- $\beta$ . Se observa un incremento de hasta 10 veces de la actividad tipo Th1, en el primer mes, pero luego a niveles basales a los 3 meses, este hecho cuestiona la hipótesis apuntada ya, que no explica la mejoría del eccema a los 3 meses.<sup>12-17</sup>

En consideración con el patrón inmunológico se ha visto que las células Th1 secretan IFN- $\gamma$ , el cual activa los macrófagos estimulando la lisis dependiente de oxígeno y enzimas que matan a las bacterias fagocitadas. El IFN- $\gamma$  estimula también el cambio de isotipo de inmunoglobulinas que activan el complemento y opsonizan bacterias para la fagocitosis, de modo que ayuda a las funciones efectoras de los macrófagos. Los linfocitos Th1 también producen factor de necrosis tumoral, que induce inflamación local. La importancia de estas citoquinas en la inmunidad frente a bacterias intracelulares ha sido demostrada en varios modelos experimentales. Si la bacteria sobrevive dentro de las células y libera sus antígenos en el citoplasma, estos son procesados y presentados en asociación con moléculas clase I del sistema o complejo mayor de histocompatibilidad a las poblaciones linfocitarias citolíticas CD8<sup>+</sup>. Estos linfocitos se activan, lisan las células infectadas y producen interferón  $\gamma$ . Los dos mecanismos efectores de

la inmunidad mediada por células (activación macrófaga y citotoxicidad linfocitaria) se complementan entre sí y actúan juntos. Se ha demostrado que se requiere de los linfocitos T-CD4<sup>+</sup> y T-CD8<sup>+</sup> para eliminar la infección. Por ejemplo, *L. monocytogenes* produce una proteína llamada hemolisina, que le permite escapar de los fagolisosomas hacia el citoplasma, donde se protege de los mecanismos microbicidas dependientes del oxígeno; sin embargo, las células T-CD8<sup>+</sup> son capaces de matar cualquier macrófago que aloje esta bacteria en su citoplasma.<sup>10</sup>

La activación de los macrófagos, que ocurre como respuesta a la presencia de bacterias intracelulares, es también capaz de causar daño hístico. Este se manifiesta como reacciones de hipersensibilidad de tipo retardada contra las proteínas del microorganismo. Las bacterias intracelulares han evolucionado hacia la resistencia a la fagocitosis, y a menudo persisten largos períodos dentro de los fagocitos, provocando la estimulación antigénica crónica y la activación de las células T y macrófagos. La inmunidad protectora y la hipersensibilidad patológica pueden coexistir, ya que son manifestaciones de una misma respuesta inmune específica frente a determinados patógenos. La proliferación bacteriana y la inadecuada activación de los macrófagos dan como resultado la aparición de lesiones destructivas. La producción de IFN- $\gamma$  e IL-12 sugieren la activación del fenotipo Th1.<sup>18</sup>

#### 4 Conclusiones

En criterios del autor de este trabajo se aborda que el efecto neto de las actividades del IFN- $\gamma$  es favorecer reacciones inflamatorias ricas en macrófagos, mientras que inhibe reacciones ricas en eosinófilos dependientes de IgE. La inhibición génica selectiva de esta citoquina o su receptor hacen susceptible al desarrollo de infecciones por microorganismos intracelulares, tales como las micobacterias, debido a una diferencia en la activación de los macrófagos.

La vía de inoculación para establecer la inmunoterapia es también importante para obtener uno u otro tipo de respuesta, la intradérmica es la ideal para producir una respuesta medida por células, la intravenosa produce gran cantidad de anticuerpos circulantes, pero muy baja o ninguna inmunidad mediada por células. Además, para antígenos proteicos esta última se incrementa marcadamente con el uso de adyuvantes. Mediante la participación de unos o varios de los mecanismos mencionados los adyuvantes de origen bacterianos exaltan la inmunogenicidad, haciendo que antígenos débiles se transformen en buenos inductores de la respuesta inmune.

Ya en la actualidad las academias europeas y estadounidense de alergia e inmunología clínica (EAACI y AAAAI, respectivamente) han emitido un nuevo documento de consenso que revisa el estado actual de la inmunoterapia (IT) en alergia. El documento aborda desde los aspectos novedosos en el descubrimiento de los mecanismos moleculares que explican el efecto de la inmunoterapia hasta recomendaciones para su uso clínico. En primer lugar, el artículo abarca

no solo la clásica inmunoterapia alérgeno-específico sino también otras modalidades de inmunomodulación que no emplean alérgenos y propone el término de "inmunoterapia de la alergia" para referirse universalmente a los tratamientos capaces de inducir inmunotolerancia hacia los alérgenos. La eficacia de la IT tanto por vía inyectable subcutánea (ITSC) como sublingual (ITSL) ha sido demostrada con eficacia.

El avance en la comprensión de los mecanismos moleculares de la inmunoterapia es una característica de los últimos años. Múltiples mecanismos de regulación, tanto para los linfocitos T como linfocitos B, juegan un papel en la inducción de la tolerancia inmunológica hacia los alérgenos. Entre ellos, un rol esencial se le atribuye a las células T reguladoras de tipo Tr1 secretoras de IL-10, que caracterizan la respuesta alérgeno-específica en pacientes no alérgicos, así como a la inducción de anticuerpos bloqueadores de la clase IgG4, capaces de bloquear la llamada presentación facilitada por IgE, así como, la producción de IgE a partir de linfocitos B de memoria. La ITSL induce también TGF- $\beta$  y anticuerpos IgA y con una potencia reconocida si se adyuva con lisados bacterianos o micóticos, para lograr una competencia inmunológica adecuada.

Entre las perspectivas futuras de la IT se encuentran la evaluación en estudios a gran escala de nuevas vacunas basadas en alérgenos recombinantes y el uso de adyuvantes novedosos, péptidos y nuevas vías de administración como la vía sublingual.

## 5 Fuente de Financiamiento

Este estudio es autofinanciado.

## 6 Conflicto de Intereses

No existen conflictos personales, profesionales, financieros de otro tipo.

## 7 Consentimiento Informado

Los autores cuentan con el consentimiento informado de los pacientes para la investigación, la publicación del caso y sus imágenes.

## Referencias Bibliográficas

1. La inmunopotenciación. En: Weslwy Alexander J, Good RA. Principios de la inmunología clínica. Editors; Editorial REVERTÉ, S.A., 2008. p.152-63.
2. Antígenos. En: Margni RA. Inmunología e Inmunología química, fundamentos. Editores: Editorial científico-técnica; 1983. p.60-1.
3. Attenuated and Inactivated Bacterial and Viral Vaccines. En: Abbas\_Chapter 15\_main.indd. Immunity to microbes. Editors; 361;2011.
4. Fainboim L, Satz ML. Capítulo 13. Inmunidad frente a agentes microbianos. En: Introducción a la Inmunología Humana. Buenos Aires, 1995:233-48.
5. Finlay B, McFadden G. Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell [Internet]. 2009[citado nov. 2011];124(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497587?dopt=Abstract>
6. Bickle T, Krüger D. Biology of DNA restriction». Rev Microbiol. 2010;57(2):434-50.
7. Stram Y, Kuzntzova L. «Inhibition of viruses by RNA interference». Virus Genes. 2007;32(3):299-306.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 3 ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 2008:268-91.
9. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Chapter sixteen. Immunity to Microbes. In: Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: WB Saunders, 2008:319-36.
10. Fainboim L, Satz ML(eds). Capítulo 1. Conceptos generales de inmunidad. En: Introducción a la Inmunología Humana. Buenos Aires, 1995:1-14.
11. Matricardi B, Bjorksten S, Bonini J, Bousquet R, Djukanovic S, Dreborg Gereda, HJ, et al. Wold EAACI Task Force. 2003;7.
12. Lleonar Bellfill R, Echechipia S, Martines Cocera C, Mesa del Castillo M. Dermatitis atópica. En: Tratado de Alergología SEICAC. Editor; 2010, p.1074-78.
13. Walker M, Sawicka E, Rook GA. Immunotherapy with mycobacteria. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2003;6:481-6.
14. Arkwright PD, David TJ. Intradermal administration of the Killed Mycobacterium vaccae suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate to severe disease. J Allergy Clin Immunol. 2001;107:531-4.
15. Arkwright PD, David TJ. Effect of Mycobacterium vaccae on atopic dermatitis in children of different ages. Br J Dermatol. 2003;149:1029-34.
16. Hadley EA, Smillie FI, Tuner MA, Custovic A, Woodcock A, Arkwright PD. Effect of Mycobacterium vaccae on cytokines response in children with atopic dermatitis. Clin Exp Immunol. 2005;140:101-8.
17. Fainboim L, Satz ML et al. Cap 11. Células efectoras de la respuesta inmune. En: Introducción a la Inmunología Humana. Buenos Aires, 1995:185-222.
18. Burks AW, Calderón MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, Nelson H, Akdiz CA. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. J Allergy Clin Immunol. 2013;131:1288-96

