



Revisión

Inmunoglobulinas intravenosas: llave inmunomoduladora del sistema inmunológico

Rocío Ramos-Medina^a, Angel L. Corbí^b y Silvia Sánchez-Ramón^{a,*}

^aUnidad de Inmunología Clínica, Departamento de Inmunología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bCentro de Investigaciones Biológicas (CIB), Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2011

Aceptado el 17 de noviembre de 2011

On-line el 28 de enero de 2012

Palabras clave:

Inmunoglobulinas intravenosas

Células dendríticas

Linfocitos T

Linfocitos B

Autoinmunidad

RESUMEN

Los mecanismos de acción de las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) son complejos y reproducen, en gran parte, los de la inmunoglobulina G (IgG) que se encuentra de forma natural en el organismo. Las dosis terapéuticas utilizadas varían desde las dosis sustitutivas (200–400 mg/kg de peso) en inmunodeficiencias; hasta dosis altas (1–2 g/kg de peso) en enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Las IGIV poseen efectos paradójicos proinflamatorios o antiinflamatorios que se basan, entre otras causas, en la modulación de la expresión de los receptores Fc activadores y/o inhibidores, el tipo y el estado de maduración de la célula diana. Esta diversidad de acciones puede explicar el extenso y variado abanico de aplicaciones clínicas de las IGIV en la actualidad (desde inmunodeficiencias, enfermedades autoinmunes, patologías degenerativas como la enfermedad de Alzheimer, al cáncer). Por otra parte, las terapias biológicas con anticuerpos monoclonales consisten en su mayoría en moléculas de IgG con una única especificidad antigénica, y representan en la actualidad un campo terapéutico en expansión, en diferentes patologías incluyendo el cáncer y enfermedades de base inmunológica. A sus efectos específicos sobre las moléculas diana se añaden los efectos propios de la IgG.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Intravenous immunoglobulin: immunomodulatory key of the immune system

ABSTRACT

The mechanisms of action of intravenous immunoglobulins (IVIg) are complex and mostly reproduce those of the natural immunoglobulin G (IgG) in our organism. The therapeutic doses used range from substitutive (200–400 mg/kg of body weight) in immunodeficiencies to high doses (1–2 g/kg of body weight) in autoimmune or inflammatory diseases. The paradoxical pro- or anti-inflammatory effects of IVIg are based on the modulation of the expression of activating versus inhibitory Fc receptors, the type and stage of maturation of the target cell. This huge diversity of actions may explain the extensive and varied range of clinical applications of IVIg nowadays (immunodeficiencies, autoimmune diseases, degenerative diseases such as Alzheimer's, and cancer). On the other hand, biological therapies with monoclonal antibodies mostly consist of IgG molecules with unique antigen specificity, and currently represent a therapeutic field expanding in various pathologies including cancer and diseases of immunological basis. The effects of IgG are added to their specific effects on molecules target.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Intravenous immunoglobulin

Dendritic cells

T cells

B cells

Autoimmunity

Introducción

En los últimos años se ha avanzado mucho en el conocimiento del papel que desempeñan las inmunoglobulinas (Ig) en el desarrollo de la respuesta inmunológica adaptativa y en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica. La respuesta

inmunológica está finamente regulada por una compleja red de interacciones moleculares y celulares, en las cuales las Ig actúan no solo como moléculas efectoras de la respuesta inmunológica humoral, sino como mediadores en multitud de funciones de la inmunidad innata y adquirida. Los efectos terapéuticos de las preparaciones de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) reflejan en gran parte las funciones de las Ig naturales, si bien se han demostrado efectos inmunomoduladores dependientes de las altas dosis de IGIV empleadas en los procesos autoinmunes, que son menores a los de las dosis

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ssanchez.hugum@salud.madrid.org (S. Sánchez-Ramón).

sustitutivas empleadas en pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias.

Las IGIV son el resultado de la purificación de plasma humano procedente de 20.000 a 100.000 donantes sanos, obteniéndose como producto final IgG altamente purificada, que contiene valores traza de IgA e IgM¹⁻³. La mejora continua de la calidad de las preparaciones comerciales de IGIV de acuerdo con los criterios de pureza del producto final de la OMS ha redundado en una baja incidencia de efectos adversos. Estos parámetros de seguridad han contribuido, sin duda, al incremento de su utilización clínica, a pesar del todavía limitado número de indicaciones autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, y de los problemas de abastecimiento¹ debido a la estricta selección de donantes.

Desde hace más de 3 décadas, la utilización de IGIV ha transformado el horizonte de los pacientes con inmunodeficiencias primarias, reduciendo el número de infecciones y demostrando su eficacia en procesos de etiología autoinmune, como la púrpura trombocitopénica idiopática^{2,4,5}. Desde entonces, las IGIV se han empleado en un amplio espectro de enfermedades autoinmunes e inflamatorias⁶, enfermedades infecciosas y en la prevención de la enfermedad del injerto contra el huésped en el trasplante de progenitores hematopoyéticos⁷. En las inmunodeficiencias, las IGIV se administran habitualmente a dosis sustitutivas, de 200-400 mg/kg de peso cada 2-4 semanas, en tanto que en los procesos de base inmunológica, en los que se pretende obtener un efecto inmunomodulador potente, se administran a «altas dosis», habitualmente a 1-2 g/kg de peso con frecuencia mensual.

Estructura de la molécula de inmunoglobulina

Las Ig son glucoproteínas presentes en la membrana de los linfocitos B (constituyendo el receptor del antígeno del linfocito B), o bien en forma secretada soluble (anticuerpos) en los fluidos biológicos (suero, líquido cefalorraquídeo, orina, saliva, etc.). Todas las Ig poseen una estructura común y simétrica, constituida por 4 cadenas polipeptídicas de 2 tipos distintos: 2 cadenas pesadas (H), que definen la clase y la subclase de la Ig (μ , δ , γ 1, γ 2, γ 3, γ 4, α 1, α 2, ϵ), unidas por puentes disulfuro, y 2 cadenas ligeras (L), que definen el tipo de la Ig (κ o λ). A su vez, las cadenas H y L comprenden regiones constantes (C) y regiones variables (V) (fig. 1). Una región bisagra asegura la flexibilidad de la molécula de Ig. Cada Ig se caracteriza por la composición de sus regiones variables y la presencia de glucosilaciones.

Las moléculas de Ig tienen 2 tipos de funciones principales: a) el reconocimiento específico del antígeno (epítipo), a través de la

región N-terminal o fragmento Fab; y b) funciones efectoras, llevadas a cabo por la región constante. Se calcula que la IGIV posee anticuerpos con aproximadamente 10 millones de especificidades diferentes. La unión del anticuerpo al antígeno o la agregación de las Ig inducen cambios en la conformación de las regiones constantes y en las señales biológicas, que conducen, entre otras funciones, a la activación del complemento, la unión a las membranas celulares (receptores Fc) y al catabolismo de Ig.

A su vez, las moléculas de Ig pueden comportarse como antígenos y presentar determinantes antigénicos, que se dividen en isotípicos, alotípicos e idiotípicos.

Mecanismos de acción de las inmunoglobulinas intravenosas

Los mecanismos de acción de las IGIV son complejos, debido a que estas poseen una gran actividad inmunomoduladora, que se basa fundamentalmente en la modulación de la expresión de los receptores Fc, según el tipo celular y el estado de receptividad de la célula. Por esta razón, las IGIV pueden ejercer efectos proinflamatorios y antiinflamatorios.

En esta revisión se describen los efectos biológicos de las inmunoglobulinas, divididos en aquellos efectos dependientes de la porción Fc, los dependientes de la porción Fab, y los dependientes de ambas, Fc y Fab (figs. 1 y 2).

Efectos dependientes de Fc

Bloqueo o saturación funcional de los receptores Fc

Los receptores Fc contribuyen a la eliminación por parte de los fagocitos de las moléculas o las células que son opsonizadas por la IgG, mediante fagocitosis o citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos. Este proceso es de gran trascendencia fisiológica, tanto como mecanismo de defensa frente a ciertos agentes infecciosos, como en la fisiopatología de enfermedades mediadas por autoanticuerpos. Este es el caso, por ejemplo, de las citopenias autoinmunes periféricas, como la púrpura trombocitopénica inmune, mediada por autoanticuerpos patogénicos antiplaquetarios. En dichas situaciones, la IGIV satura los receptores Fc en monocitos y macrófagos, bloqueando la fagocitosis de los hematíes opsonizados por anticuerpos y conduciendo a un rápido incremento del número de plaquetas⁸.

Inhibición del sistema del complemento

La capacidad de unión de la Ig a los fragmentos C3b y C4b del complemento es una función específica de la región Fc de las moléculas de isotipo IgG. Esta función previene el depósito de

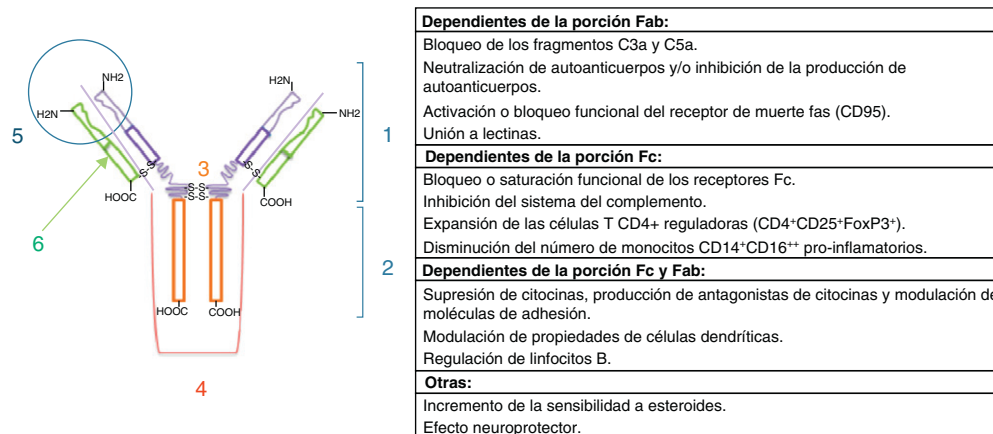


Figura 1. Estructura esquemática de una molécula de inmunoglobulina G (IgG). 1: Región variable Fab. 2: Región constante Fc. 3: Bisagra. 4: Cadena pesada. 5: Sitio de unión al antígeno. 6: Cadena ligera. La tabla de la derecha muestra los mecanismos de acción de la inmunoglobulina intravenosa divididos según las regiones de la molécula IgG. S-S: puentes disulfuro.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3799997>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3799997>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)