

Aspectos inmunológicos del empleo de gammaglobulinas en citopenias inmunes

Immunological aspects of the use of gammaglobulins in immune cytopenias

Mirta Giordano

Laboratorio de Inmunología Oncológica
Instituto de Medicina Experimental, CONICET, Academia Nacional de Medicina

giordanomirta@gmail.com

Fecha de recepción: 27/08/2014
Fecha de aprobación: 15/09/2014



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA
Número Extraordinario: 51-52
Octubre 2014

Palabras claves: gammaglobulina
citopenia Inmune

Keywords: gammaglobulins,
immune cytopenias

La terapia de reemplazo de inmunoglobulinas (Ig) fue introducida en la década de 1950 para el tratamiento de inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. La administración suele ser por vía endovenosa (IgIV) y en menor medida por vía subcutánea o intramuscular. Las preparaciones se obtienen a partir de plasma proveniente de miles de donadores sanos lo que asegura que el repertorio de especificidades de anticuerpos esté representado. Sin embargo, los beneficios terapéuticos de la IgIV no se limitan al reemplazo de anticuerpos. Por el contrario, hoy día la terapia con IgIV se emplea mayoritariamente para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes. La actividad inmunomodulatoria de la IgIV está mediada por distintos mecanismos algunos de los cuales dependen del fragmento Fab de la Ig y otros del fragmento Fc^(1, 2). A pesar de los esfuerzos realizados, no se conoce aún el mecanismo preciso de acción de la IgIV en cada una de las enfermedades donde mostró ser beneficiosa. Una mayor comprensión de estos mecanismos permitiría, en

un futuro, producir proteínas por bioingeniería con actividad inmunomodulatoria similar a la IgIV pero mucho más accesibles.

Mecanismos inmunomodulatorios dependientes del fragmento Fab de la Ig:

Si consideramos que las preparaciones de IgIV se obtienen a partir de plasma de adultos que han sido expuestos a multitud de antígenos (foráneos y propios) a lo largo de su vida, no es sorprendente que estas preparaciones contengan anticuerpos específicos contra muchas moléculas relevantes en la respuesta inmune. Así por ejemplo se han identificado anticuerpos dirigidos contra citoquinas, moléculas de histocompatibilidad, componentes del complemento, factores de crecimiento y ciertos idiotipos de Ig. En determinadas patologías, la presencia de anticuerpos bloqueantes específicos en las preparaciones de IgIV sería determinante para el éxito de la intervención. Tal es el caso del síndrome de Lyell

o necrosis epidérmica tóxica en el cual se produce la muerte de los queratinocitos a través de Fas-Fas ligando, vía que puede ser bloqueada por los anticuerpos anti-Fas presentes en la IgIV⁽³⁾. En la enfermedad de Kawasaki, por otro lado, la potente actividad anti-inflamatoria de la IgIV se ha atribuido a los anticuerpos anti-TNF α , anti-IL6 y anti-IL1 β así como a la presencia de anticuerpos bloqueantes de moléculas de adhesión y quimiocinas⁽⁴⁾.

Mecanismos inmunomodulatorios dependientes del fragmento Fc de la IgG:

La relevancia del fragmento Fc en los efectos inmunomodulatorios de la IgIV fue demostrada claramente hace ya 30 años por Debre y colaboradores⁽⁵⁾ quienes trataron exitosamente a niños con púrpura trombocitopénica inmune (PTI) mediante la infusión de fragmentos Fc de IgG purificados. En las citopenias inmunes como la PTI, el tratamiento con IgIV bloquea la fagocitosis de las células recubiertas con autoanticuerpos actuando sobre los receptores para Fc de IgG (RFc γ) expresados por macrófagos hepáticos y esplénicos. Los RFc γ activadores no sólo participan de la fagocitosis sino también son capaces de estimular la producción de citoquinas, quimiocinas y factores de crecimiento al interactuar con complejos inmunes. Es por ello que las preparaciones de IgIV podrían actuar inhibiendo la secreción de numerosas moléculas solubles claves en el desarrollo de enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Si consideramos que además de los RFc γ activadores muchas células expresan un RFc γ inhibitorio (RFc γ IIB), el panorama se vuelve aún más complejo. De hecho, las funciones mediadas a través de los RFc γ dependen del balance de expresión entre los receptores activadores y los inhibitorios. Se ha propuesto que un mecanismo inmunomodulatorio de la IgIV consiste en el aumento de la expresión del RFc γ IIB en macrófagos que resulta en la disminución de las respuestas proinflamatorias⁽⁶⁾.

Estudios más recientes en un modelo murino de artritis demostraron que sólo una pequeña fracción de la IgIV presenta actividad anti-inflamatoria. Lo que caracteriza a esta fracción es que el azúcar de la molécula de IgG está sializado. El tratamiento con la enzima neuraminidasa, que remueve los residuos de ácido siálico del glicano, elimina completamente la actividad inmunomodulatoria. Estos hallazgos, que

deben ser validados en el hombre, podrían explicar, al menos en parte, porqué se requieren dosis tan altas de IgIV para los tratamientos de enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara no poseer conflictos de interés

Referencias

- 1) Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? Schwab I, Nimmerjahn F. *Nat Rev Immunol*. 2013 Mar;13(3):176-89.
- 2) Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. Gelfand EW. *N Engl J Med*. 2012 Nov 22;367(21):2015-25.
- 3) Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Jun;66(6):995-1003.
- 4) Intravenous immunoglobulin plus corticosteroid to prevent coronary artery abnormalities in Kawasaki disease: a meta-analysis. Chen S, Dong Y, Yin Y, Krucoff MW. *Heart*. 2013 Jan;99(2):76-82.
- 5) Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura. Debré M, Bonnet MC, Fridman WH, Carosella E, Philippe N, Reinert P, Vilmer E, Kaplan C, Teillaud JL, Griscelli C. *Lancet*. 1993 Oct 16;342(8877):945-9.
- 6) Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. *Science*. 2001 Jan 19;291(5503):484-6.
- 7) A novel role for the IgG Fc glycan: the anti-inflammatory activity of sialylated IgG Fcs. Anthony RM, Ravetch JV. *J Clin Immunol*. 2010 May;30 Suppl 1:S9-14.