

Avance y Perspectiva

Revista de divulgación del CINVESTAV

Las células y las moléculas detrás de las alergias

Karina Galache · Monday, November 21st, 2022

Categorías: [Ciencias Naturales y de la Salud](#), [Zona Abierta](#)

Las reacciones alérgicas son un conjunto de padecimientos que se caracterizan por la activación intensa del sistema inmune frente a sustancias inocuas llamadas alérgenos. En la actualidad, se estima que más de seiscientos millones de personas en el mundo padecen alguna enfermedad alérgica y los costos de atención son una carga significativa para los sistemas de salud de muchos países, ya que, hasta ahora, no existe ninguna cura. Estas enfermedades se manifiestan cuando aparecen uno o varios signos característicos de la inflamación, como el dolor, hinchazón, enrojecimiento de alguna zona corporal o aumento en la temperatura local o sistémica después de entrar en contacto con uno o varios alérgenos (ver Figura 1).



Figura 1. Las alergias son un conjunto de padecimientos en los cuales el sistema inmune reacciona de manera desmesurada hacia moléculas inocuas denominadas alérgenos. Estas moléculas pueden encontrarse en animales, alimentos o en el ambiente. Las respuestas alérgicas son reacciones inflamatorias cuyas manifestaciones dependen del tejido afectado.

En el caso de las alergias, la inflamación aguda se ocasiona por la liberación brusca y rápida de múltiples sustancias por un tipo particular de células del sistema inmune: las células cebadas (CCs) o mastocitos. Estas células se localizan en todos los tejidos vascularizados del cuerpo y, en el adulto, se generan a partir de precursores que salen de la médula ósea, migran a los tejidos y terminan su diferenciación bajo la influencia del microambiente tisular. Se caracterizan por tener un citoplasma con abundantes gránulos en los que almacenan diversos mediadores pro-inflamatorios y son secretados como respuesta a la estimulación de varios receptores que se encuentran en su membrana. Este tipo celular puede estudiarse en el laboratorio analizando CCs producidas a partir de cultivos celulares de médula ósea. En la Figura 2 se muestran algunas microfotografías de CCs de ratón. Puede apreciarse su membrana plasmática y los numerosos gránulos incluidos en su citoplasma.



Figura 2. Microfotografías de células cebadas derivadas de la médula ósea de ratones. En la parte superior se muestran fotografías de células observadas con un microscopio electrónico de transmisión y en la parte inferior aparecen imágenes tomadas con un microscopio electrónico de barrido. Las

fotografías del lado izquierdo presentan células sin estimular, mientras que las del lado derecho presentan células activadas en el proceso de secretar mediadores inflamatorios. Fotografías tomadas por Marian Jesabel Pérez Rodríguez, con ayuda de Ma. Lourdes Rojas M. del Laboratorio Nacional de Servicios Experimentales del Cinvestav, Unidad Zacatenco.

Las moléculas secretadas por las CCs en las reacciones alérgicas modifican la permeabilidad de los vasos sanguíneos y activan las terminales nerviosas periféricas, iniciando la inflamación. Esos compuestos pueden ser de muy diversa naturaleza química: algunos son solubles en agua (como la histamina o la serotonina), mientras que otros son liposolubles (como los leucotrienos y las prostaglandinas). Finalmente, los mediadores pueden ser proteínas (citocinas y factores de crecimiento). Todos esos productos se unen a receptores específicos localizados en las células cercanas a las CCs, originando distintos efectos. Así, las manifestaciones de las alergias dependen del tejido donde las CCs fueron activadas. Por ejemplo, la histamina se une a receptores histaminérgicos ubicados en las células del músculo liso, ocasionando su contracción. Si la reacción alérgica ocurre en el pulmón, la acción de la histamina hace que el diámetro de los bronquios disminuya y se presente el asma alérgica.

Hasta el momento, los diversos fármacos empleados para el tratamiento de las alergias solamente disminuyen los síntomas inflamatorios al bloquear algunos efectos de los mediadores secretados, pero no evitan el proceso de activación de las CCs. Los medicamentos más utilizados son los anti-histamínicos, que impiden que la histamina se una a sus receptores en otras células. Aunque esos compuestos son útiles para sentirse mejor durante un tiempo, no evitan la activación de las CCs y tampoco bloquean las acciones de los otros mediadores inflamatorios. Debido a la complejidad para tratar las reacciones alérgicas, se han enfocado esfuerzos a estudiar el mecanismo de activación de las CCs y cómo se podría evitar o disminuir, para controlar las alergias. Es decir, la investigación básica es necesaria para el diseño de estrategias terapéuticas contra esas enfermedades.

En las personas con tendencia a desarrollar alergias se ha caracterizado el mecanismo de activación de las CCs. Cuando un alérgeno entra en el organismo a través de las mucosas (el tejido que recubre el tracto respiratorio y el tracto digestivo), se produce, entre otros, un tipo de anticuerpo particular llamado Inmunoglobulina tipo E (IgE), que circulará por la sangre y llegará a todos los tejidos, incorporándose a un receptor de alta afinidad que se encuentra en la superficie de las CCs. Este receptor (llamado Fc ϵ RI), une a la IgE de tal manera que, cuando el alérgeno vuelve a presentarse, puede formar complejos compuestos por el alérgeno, la IgE y el receptor. En la Figura 3 se muestra un esquema donde puede verse que, al formarse los complejos, se activan distintas proteínas intracelulares que llevan al incremento del Calcio (Ca²⁺) intracelular y a la movilización de los gránulos de las CCs hacia la membrana plasmática. Todas las moléculas que intervienen en la producción de mediadores pro-inflamatorios en las CCs, como respuesta a los complejos de IgE/Ag, constituyen el sistema de transducción de señales del receptor Fc ϵ RI. Las proteínas que lo componen pueden tener varias actividades. Por ejemplo, hay enzimas que fosforilan a los residuos de tirosina, de serina o de treonina de otras proteínas y también hay factores de transcripción que llevan a la expresión de los genes para diversas citocinas. Además, hay enzimas que sintetizan los mediadores liposolubles, produciendo lípidos bioactivos.



Figura 3. Mecanismos de activación de las células cebadas a través del receptor Fc ϵ RI y del MGPRX2.

Después de formarse los complejos de antígeno/IgE/receptor Fc ϵ RI, se activan proteínas con varias funciones enzimáticas y factores de transcripción que participan en la síntesis de lípidos bioactivos y la expresión de genes de varias citocinas. Esos eventos llevan a un incremento en la concentración de calcio intracelular, que es necesario para la movilización de los gránulos hacia la membrana plasmática y la secreción de mediadores pre-formados. Por otro lado, la estimulación del receptor MGPRX2 por algunos compuestos (como la sustancia P y algunos venenos o fármacos), deriva en el incremento de calcio y la secreción de mediadores pro-inflamatorios en reacciones conocidas como pseudoalérgicas.

Muchas personas presentan síntomas muy parecidos a los de las alergias sin que hayan producido la IgE. Debido a eso, las reacciones que muestran se llaman pseudoalergias. Esas respuestas pueden ser desencadenadas por algunos medicamentos (como el icatibant), el veneno de las abejas (la melitina) e incluso neurotransmisores generados por las terminales nerviosas (como la sustancia P, SP). Recién se descubrió que esos compuestos pueden activar a otro receptor de las CCs, llamado MGPRX2 (Figura 3). Aunque el receptor es diferente, el mecanismo que lleva a la secreción de mediadores se parece al del Fc ϵ RI, ya que el MGPRX2 aumenta el Calcio intracelular.

Los sistemas de transducción de señales de los receptores Fc ϵ RI y MGPRX2 tienen muchas proteínas distintas. Cada una posee determinada función y acopla la activación de los receptores membranales con la secreción de mediadores pro-inflamatorios a través de controlar procesos intracelulares como el re-arreglo del citoesqueleto, el incremento de calcio, la activación enzimática y la transcripción de genes. Gracias al conocimiento básico suscitado, hemos aprendido que esos procesos se comparten por otros tipos celulares, por lo que se están haciendo muchos esfuerzos para encontrar fármacos que específicamente bloqueen la activación de las CCs sin efectos colaterales significativos.

Al mismo tiempo, la investigación básica ha permitido saber que existen mecanismos de control negativo de la activación de las CCs. Debido a que la inflamación es un fenómeno que se inicia, procede y se inhibe de manera cotidiana en el organismo, en estos momentos se desarrollan numerosos proyectos que pretenden caracterizar las moléculas y procesos que favorecen el retorno a la homeostasis después de la liberación de mediadores inflamatorios. Por ejemplo, poco tiempo después de activarse, las CCs sintetizan compuestos que inhiben, actuando de forma autocrina, su propio accionar. Estas moléculas pueden ser lípidos pro-resolvedores, como las resolvinas y las maresinas, o citocinas anti-inflamatorias (como la IL-10). Algunos estudios han arrojado resultados alentadores, observando efectos significativos con el uso de compuestos anti-oxidantes y lípidos pro-resolvedores para algunos tipos de respuestas alérgicas.

Es importante mencionar que el interés en las alergias no es sólo por su importancia en la salud humana, sino porque representan condiciones donde el sistema inmune causa la enfermedad y no parece seguir las reglas fundamentales de su fisiología (protegernos de patógenos y compuestos dañinos). Es difícil imaginarse cómo la evolución ha permitido la conservación de las respuestas alérgicas si éstas serán deletéreas para la vida de un individuo. Tratando de encontrar alguna explicación, se ha planteado la hipótesis de que las alergias significan la manifestación más intensa de una reacción que es protectora dirigida en contra de venenos y toxinas, y que las CCs son un tipo celular presente en todos los animales (desde los tunicados hasta los mamíferos) que se ha conservado por inducir reacciones inflamatorias predominantemente benéficas, eficientes y de baja intensidad. Investigaciones futuras nos darán más pistas acerca de la función de las CCs y sus

mecanismos de activación. Entre más conocimiento se genere, mejor será nuestro entendimiento del sistema inmunológico y mayores las oportunidades de desarrollar terapias que nos permitan tener un gato o respirar el polen de las plantas en una caminata en primavera.

Bibliografía:

Guerrero-Morán, D.J. y González-Espinosa, C. “Las células cebadas y su papel en la inflamación” *Revista Avance y Perspectiva*, enero 2022; <https://avanceyperspectiva.cinvestav.mx/las-celulas-cebadas-y-su-papel-en-la-inflamacion/>

This entry was posted on Monday, November 21st, 2022 at 7:27 pm and is filed under [Ciencias Naturales y de la Salud, Zona Abierta](#)

You can follow any responses to this entry through the [Comments \(RSS\)](#) feed. Both comments and pings are currently closed.