

Hospital Pediátrico Eliseo "Noel" Caamaño  
Matanzas

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA GAMMAGLOBULINA PARA USO ENDOVENOSO

Dr. Amaury Noa Albelo, Dr. Boris Rodríguez Ramos y Dr. Arturo Vidal Tallet

### RESUMEN

---

Los preparados farmacéuticos de inmunoglobulinas para uso intravenoso constituidos fundamentalmente por IgG, nos permiten la administración de éstas en dosis suprafisiológicas, lo que brinda la posibilidad de manipular la compleja red de regulación a la que está sujeto el sistema inmune, y por lo tanto, variar el curso de afecciones cuya patogenia se sustenta sobre la base de una disregulación de la respuesta inmuno reguladora.

*DeCS:* GAMMAGLOBULINAS/farmacología; INMUNOGLOBULINAS/farmacología; IGG.

---

La respuesta inmune está regulada por una fina red de interacciones moleculares; la aberración de ésta se ha visto implicada en la patogénesis de una serie de entidades de etiología infecciosa, inflamatoria y autoinmune. Las inmunoglobulinas (IgS) son las moléculas efectoras de la respuesta inmune humoral y desempeñan un papel primordial en la colectividad de la red antes mencionada.

La elaboración de un preparado farmacéutico de inmunoglobulinas para uso intravenoso (IGIV), constituidas fundamentalmente por IgG, que es el componente mayoritario de la respuesta inmune humoral, nos permite la administración de estas en dosis suprafisiológicas, lo que nos brinda la posibilidad de manipular esta compleja red de regulación, y por lo

tanto, variar el curso de afecciones cuya patogenia se sustenta sobre la base de una disregulación de la respuesta inmune.

En los últimos años, los avances en los conocimientos moleculares de los mecanismos de regulación de la respuesta inmune e inflamatoria nos han permitido dilucidar, al menos de forma parcial, los mecanismos mediante los cuales actúa sobre este medicamento.

Las IgG están constituidas por una porción Fc porción constante, responsable de las acciones biológicas de estas, como la fijación del complemento, la opsonización y la citotoxicidad mediada por anticuerpos (Ac), entre otras, y una porción variable o porción Fab, la cual tiene como acción fundamental la interacción con el antígeno (Ag).

Los mecanismos de acción de las IGIV, si bien no dependen de forma absoluta de una de estas porciones, se dividen para su estudio en:

- I. *Dependientes de la porción Fab:*
  1. Regulación por redes idiotipo-antiidiotipo.
  2. Inhibición de la síntesis de Ac por la célula B.
  3. Bloqueo de superantígenos.
- II. *Dependientes de la porción Fc:*
  1. Bloqueo funcional de receptores Fc.
  2. Inhibición del daño tisular mediado por complemento.
  3. Regulación de redes citocinas-anticitocinas.
- III. *Otras:*
  1. Presencia de moléculas con actividad inmunomoduladora en los preparados farmacéuticos de IGIV.
  2. Potencialización de la remielinización.
- I. *Dependientes de la porción Fab:*
  1. Regulación por redes idiotipo-antiidiotipo.

El repertorio inmune es lo suficientemente amplio como para que los determinantes moleculares encargados de interactuar con el Ag sean reconocidos entre sí de forma tal que un Ac 1, que reconoce a un Ag X, sea reconocido por un Ac 2; al Ac 1 se le denomina idiotipo y al Ac2 antiidiotipo.<sup>1,2</sup> De esta forma se establece una red de reconocimiento e interacciones que determina un estado de equilibrio homeostático de la respuesta inmune. Esta red de interacciones implica además a los receptores de reconocimiento de la célula T y de la célula B. Del grado de conectividad de esta fina red de reconocimiento depende, en gran medida, la homeostasis del sistema inmune. El

equilibrio de esta conectividad depende de un continuo ajuste de 2 parámetros: el repertorio activo (Ac producidos y células T activas) y la selección o delección de clonas al nivel de la médula ósea (células B) o al nivel de timo (células T). Estos 2 parámetros actúan de forma dinámica e influyen interactivamente, proporcionan ajustes continuos a diferentes niveles de conectividad que mantienen el equilibrio, impiden que predomine de forma mantenida determinada dirección de respuesta, la cual puede ser potencialmente dañina, por lo tanto, se comporta como una red autónoma y autorreactiva, que impide el comportamiento autoagresivo de una clona determinada.

Las enfermedades autoinmunes son defectos cuantitativos o cualitativos de la conectividad que se localizan más o menos en áreas específicas de la red y que están directamente relacionadas con la liberación del control de red en términos funcionales o estructurales de determinadas clonas autoagresivas específicas. El mantenimiento de la actividad autoagresiva que caracteriza a estas afecciones está dada porque el defecto en el repertorio periférico de respuesta no logra seleccionar un repertorio adecuado al nivel central: médula ósea y timo.

La administración de altas dosis de IGIV, obtenidas de un número elevado de individuos donde este proceso opera adecuadamente, en primer lugar compensa de forma positiva los defectos de conectividad periférica, y en segundo lugar, intervendrían en la selección central del repertorio de células T y de células B, lo que pudiera definir a largo plazo que se mantenga este equilibrio.

Existen modelos que demuestran que las Igs en forma de dosis dependientes determinan la selección negativa de células pre-B ó B inmaduras al nivel de la médula

ósea. Esta depende directamente de la especificidad antigénica de estas células, por lo tanto, ésta se relaciona directamente con la reactividad del *pool* de Igs usadas.

La interacción de dichos Ac con sus antiidiotipos en los complejos receptores de membrana, inducen muerte celular programada (apoptosis); de manera similar ocurre al nivel del timo con la célula T. Estos eventos experimentales justificarían lo anteriormente expuesto, y además justificaría tratar de definir el defecto cuantitativo o cualitativo de conectividad para seleccionar en ese sentido determinado repertorio de Igs, para controlar sin necesidad de usar dosis tan elevadas y dejar de actuar a ciegas, lo cual pudiera en ocasiones ser ineficaz y en otras causar daño.

## 2. Inhibición de la síntesis de Igs por la célula.

La interacción de las Igs mediante la porción Fab con la porción Fab de una Ig de membrana del complejo receptor de Ag, del linfocito B, más la interacción de la porción Fc de la Ig en fase fluida con el receptor Fc de la célula B, transduce señales negativas que inhiben de manera específica la progresión en la maduración a células plasmáticas productoras de Ac.<sup>3</sup> Esta inhibición evidentemente es selectiva para determinadas clonas, ya que el reconocimiento es a través de la pareja idiotipo-antiidiotipo. De esta manera, se puede inhibir en periferia la producción de determinados tipos de autoanticuerpos con la administración de IGIV, en la cual se han encontrado antiidiotipos contra un gran número de autoanticuerpos como: antiitiroglobulina, anti DNA y ANCA, por lo que dicho mecanismo resultaría útil en entidades en las cuales estos autoanticuerpos desempeñan un papel

patogénico, además la IGIV pudiera reducir la producción de autoanticuerpos que se encuentran presentes en los preparados farmacéuticos, con especificidad dirigida contra la molécula CD5.<sup>4</sup>

## 3. Bloqueo de superantígenos.

Los Ags convencionales son procesados por células presentadoras de Ag y expuestas en la membrana celular en combinación con moléculas MHC II o MHC I, según sea el caso. Este complejo es reconocido por el receptor de célula T por un sitio muy específico de reconocimiento antigénico. Este receptor es un complejo multicatenario, las cadenas alfa y beta son las principales responsables de este reconocimiento, mediado por sus porciones variables, de 30 a 500 segmentos génicos, conocidos como variables; son los responsables de la codificación de estas porciones y la recombinación de estos segmentos definen la diversidad de repertorio de célula T, así como la diferencia entre las clonas de células T de diferentes individuos, aún entre gemelos homocigóticos.

Dentro de las regiones variables existen zonas de menor viabilidad, y esta “monotonía” permite el mantenimiento de la estructura tridimensional de estas moléculas. A estas zonas se unen los superantígenos, de forma tal que estimulan a toda una familia de células T que comparten secuencias específicas en esta región de la cadena beta, a diferencia de los Ags nominales, que interactúan con regiones hipervariables de la porción de reconocimiento.

Además de lo anterior, los superantígenos no requieren ser procesados por las células presentadoras de Ag, sino que se unen directamente a regiones menos polimórficas del MHC, donde son

reconocidas por la célula T, activando a la misma. De hecho, el *crosslinking* del receptor de célula T (TCR) con el MHC II por el superantígeno, causa una extensa blastogénesis de la célula T y de las células presentadoras de antígenos (CPA), con el consiguiente aumento de la síntesis de citocinas proinflamatorias (IL 12, IL 18, TNF alfa, IL 6, IL 1). La respuesta fisiológica a los superantígenos es similar a la desencadenada por el lipopolisacárido (LPS).

Los superantígenos pueden causar expansión de las células T autorreactivas y desencadenar fenómenos autoinmunes. Se ha descrito una gran cantidad de moléculas cuya estructura determina esta actividad biológica, entre las que se encuentran la exotoxina pirógena del estreptococo del grupo A, enterotoxina del estafilococo áureo, toxina del síndrome del *shock* tóxico, entre otros.<sup>5,6</sup> En la actualidad se conoce su relación con diversas entidades (escarlatina, síndrome de *shock* tóxico like, enfermedad de Kawasaki, intoxicación alimentaria por estafilococo), además sinergiza con el LPS y aumenta la letalidad del *shock* séptico. En los preparados farmacéuticos del IGIV se ha demostrado la presencia de anticuerpos capaces de interactuar con éstos, que impiden su interrelación con el sistema inmune y evitan la puesta en marcha de los mecanismos antes descritos.<sup>7</sup> Hechos experimentales en la práctica clínica así lo demuestran, y constituyen la terapia de elección en enfermedades en cuya patogenia se invoca este mecanismo, como la enfermedad de Kawasaki.<sup>8,9</sup>

## II. Dependientes de la porción Fc:

### 1. Bloqueo funcional de receptores Fc.

Los receptores Fc son estructuras de membrana cuya función es interactuar con la porción Fc de las inmunoglobulinas. Este

fenómeno es la base del proceso llamado opsonización por Ac, que además de facilitar la fagocitosis, la hace específica y dirigida según la especificidad del Ac, de manera que estructuras recubiertas de Ac, como pueden ser células, virus, bacterias, hongos, fragmentos de microorganismos, etcétera, contra las cuales se dirige la respuesta mediada por Ac, se hacen susceptibles de ser depuradas mediante el proceso de fagocitosis. Por otra parte, a través de la interacción Fc-receptor de Fc se media otro proceso conocido como citotoxicidad mediada por Ac, es decir, la célula especializada (NK, por ejemplo), se arma de Ac y le permite reconocer estructuras extrañas y destruirlas. Existen entidades en las cuales estos fenómenos son primordiales en su patogenia, como la PTI, la anemia hemolítica autoinmune (AHA), la neutropenia autoinmune, por lo que al bloquearlas de forma competitiva, disminuye la depuración de estas células recubiertas de Ac por las células del sistema monocito-macrófago.

Evidentemente, la administración de dosis elevadas de IgG saturaría los receptores Fc e impediría que células como las plaquetas en la PTI,<sup>10,11</sup> los hematíes en la AHA,<sup>12</sup> y los neutrófilos en la neutropenia autoinmune, sean eliminados. Este efecto es inmediato y transitorio, de manera que si el proceso es autolimitado como la PTI, se logra un aumento inmediato del recuento plaquetario, hasta que otros mecanismos de este fármaco, al interactuar con los receptores Fc, provocan un aumento del catabolismo de Acs potencialmente patógenos, dado por la saturación de los receptores denominados FcRn. Estos se encuentran en el endotelio, y al unirse con los Acs, los protegen de la degradación; la saturación de estos por altas concentraciones de inmunoglobulinas G, favorece el catabolismo de Acs endógeno.

## 2. Inhibición del daño tisular mediado por complemento.

Existe un número elevado de entidades cuya patogenia está asociada con la presencia de inmunocomplejos (IC) y el daño en éstas se relaciona en gran medida con la capacidad de activar complemento, una vez depositado en el endotelio de determinados órganos y tejidos.

La administración de IGIV es capaz de cambiar la relación estequiométrica de los IC, solubilizándolos o facilitando su fagocitosis por el sistema monocito-macrófago, lo cual impide que activen el complemento de manera no controlada con los efectos deletéreos que traería como consecuencia.<sup>13-15</sup>

Por otra parte, las Igs suministradas pudieran formar dímeros, los cuales consumirían C3b y C4b, lo cual limitaría por un lado la formación de la C3 convertasa de la vía alterna (mecanismo de ampliación del daño), y por otro, la formación de la C5 convertasa, que impide la generación del complejo de ataque a las membrana. Se conoce que estos efectos ofrecen bondades terapéuticas en entidades como la dermatomiositis, el lupus eritematoso sistémico (LES), algunas glomerulopatías y vasculitis.

## 3. Regulación de las redes citocinas-anticitocinas.

Las citocinas son glicoproteínas de bajo peso molecular que actúan de forma autocrina, paracrina, yuxtacrina o endocrina. Media una serie de cambios metabólicos en determinadas células una vez que interactúan con sus receptores de membrana. Su papel fundamental está dado en situaciones de estrés y los cambios metabólicos celulares consisten en reajustes para eliminar la noxa en cuestión y reestablecer la homeostasia.

La aberración en los patrones de secreción de estos mediadores se ha visto implicada en un número cada vez mayor de entidades, muchas de las cuales producen riesgos para la vida, como son el *shock* séptico, el síndrome de *shock* tóxico, así como en afecciones de curso crónico (infecciones por microbacterias, atopia, etcétera.<sup>16,17</sup>

La IGIV es capaz de inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias (IL 1, IL 6, IL 18, TNF alfa),<sup>18</sup> de activar la secreción de otras con acción antiinflamatoria (IL 1ra, IL 10),<sup>19</sup> y a su vez incrementa la liberación de receptores solubles de IL 1 beta, de INF alfa, de CD1120A (gp 55), CD120B (gp 75), lo cual evidencia el carácter antiinflamatorio de la IGIV. Esta situación ha motivado el ensayo de su uso en enfermedades que evolucionan con alteración de algunos de estos mediadores, como son los casos del *shock* séptico y la enfermedad de Kawasaki.

Se ha comprobado además que es capaz de reestablecer patrones aberrantes de secreción Th1/Th2, lo cual es fundamental en la recuperación de enfermedades infecciosas como la lepra y la tuberculosis, en las cuales un predominio Th 2 sería desastroso. Hoy se sabe que la aberración de estos patrones desempeña un preponderante papel en la génesis de la inflamación atópica.

Se ha establecido la presencia de Ac anticitocínicos en los preparados de IGIV, los que pudieran bloquear el efecto de éstas, lo cual nos orienta a pensar que la red descrita para la pareja idiotipo-antiidiotipo también incluirán Acs que interactúan con citocinas, que modularán sus acciones. Aún queda mucho por conocer en este campo.

### III. Otras:

1. Presencia de moléculas con actividad inmunomoduladora en los preparados de IGIV.

Este mecanismo de acción está dado por la presencia en estos preparados de moléculas inmunológicamente activas diferentes de las Igs, como son las siguientes: MHCII solubles, INF gamma, CD8 y CD4 solubles,<sup>20</sup> así como TGF beta, lo cual ejerce un efecto inmunomodulador, fundamentalmente inmunosupresor.<sup>21</sup>

La que se ha encontrado en mayores concentraciones y con mayor posibilidad de actividad terapéutica es la molécula de CD4, la cual, se ha sugerido, puede competir con las células T autorreactivo o las moléculas de MHCII de la célula presentadora de antígenos, lo que puede conducir a inmunosupresión inespecífica, que sería particularmente beneficioso en enfermedades autoinmunes.

## 2. Potencialización de la remielinización.

En modelos experimentales de encefalomiелitis alérgica experimental y neuritis alérgica experimental, se ha demostrado que la IGIV es capaz de producir remielinización, tanto al nivel central como periférico. Este mecanismo de acción no está muy bien dilucidado molecularmente, aunque se conoce que la interacción de la IgG con receptores expresados al nivel de la célula de Schwann, es un evento importante. Este mecanismo pudiera desempeñar un papel de relieve en algunas enfermedades desmielinizantes humanas como la esclerosis múltiple<sup>22</sup> y algunas neuritis periféricas.<sup>22-24</sup>

## SUMMARY

---

The pharmaceutical preparations of immunoglobulins for intravenous use, mainly made up of IgG, allow us to administer them at supraphysiological dosage, which provides the possibility of handling the complex network of regulation governing the immune system and thus changing the course of affection whose pathogeny is based on dysregulation of the regulating immune response.

*Subject headings:* GAMMAGLOBULINS/pharmacology; IMMUNOGLOBULINS/pharmacology; IGG.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Countinho A. The network theory: 21 years later. *Scand Immunol* 1995;42:3-8.
2. Dietrich G, Kaveri SV, Kazatchkine MD. Modulation of autoimmunity by idiotypic network. *Clin Immunol* 1992;62:S73-S81.
3. Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile rheumatoid arthritis. Complicated by two different renal lesions. *Pediatric Nephrol* 1998;12:113-6.
4. Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic disease. *Neurology* 1998; 51(Suppl05):S2-S8.
5. Kotzin BL, Leung DY, Kappler J, Meissner HC, Fuiton DR. Toxic shock syndrome toxin-secreted staphylococcus aureus in Kawasaki Syndrome. *Lancet* 1993;342:1385-88.
6. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, Melish ME, Glode MP, Koshsaka T, et al. Selective expansion of T cells expressing T- cell receptor variable regions V Beta 8 in Kawasaki disease. *Procc Natl. Sci Academic. USA* 1992;89:40,66-70.
7. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contain specific antibodies to activation T of cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest* 1993;91:602-7.

8. Kato H. Kawasaki disease. Proceedings of the 5<sup>th</sup> International Kawasaki disease Symposium; 1995 may 22-25; Fukuoka, Japan. Amsterdam:Elsevier;1995.
9. Fischer P, Uttenreuther MM, Naoe SH, et al. Kawasaki disease: Update undiagnosis, treatment, and still controversial etiology. *Pediatr Haematol Oncol* 1996;13:487-501.
10. Farantino MD, Madden RM, Fennewald DL, et al. Treatment of acute immune thrombocytopenia purpura with anti D immunoglobulin pooled immunoglobulin. *J Pediatr* 1999;134(1):21-6.
11. George JN, Woolf SH, Raskob GG, Wasser LM, Aledort PJ, Ballem PJ. Idiopathic thrombocytopenia purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88(1):3-40.
12. Domen RE. An overview of immune hemolytic anemias. *Cleveland Clin J Med* 1998;65:89-99.
13. Basta M, Dalakas MC. High dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis in blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest* 1994;94:1729-35.
14. Basta ME. Modulation of complement-mediated immune damage by intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 1996;196:7-12.
15. Rieben R, Roos A, Muizert Y, et al. Immunoglobulin M-enriched human intravenous immunoglobulin prevents complement activation in vitro and in vivo in a rat model of acute inflammation. *Blood* 1999;93(3):9442-52.
16. Badolato R, Oppenheim JJ. Role of cytokines, acute-phase proteins and chemokines in the progression of the rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheumatism* 1996;26(2):526-38.
17. Barret KE. Cytokines: sources, receptors and signalling. *Bailliere's Clinical Gastroenterology* 1996;10:1-5.
18. Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S. Anti-cytokine natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical of intravenous immunoglobulin therapy. *Immunol Rev* 1994;139:5-19.
19. Anderson J, Skanse N, Sphir U, et al: Intravenous immunoglobulin affects cytokines production in T lymphocytes and monocytes-macrophages. *Clin Exp Immunol* 1996;104:10-21.
20. Blasezy R, Westhoff N, Grosse-Wilde H. Soluble CD4, CD8 and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet* 1993;341:789-90.
21. Kekow J, Reinhol D, Pap T, Ansorge S. Intravenous Immunoglobulins and transforming growth factor b. *Lancet* 1998;351:184-5.
22. Archiron A, Gabbay U, Gilad, et al. Intravenous Immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology* 1998;50:398-402.
23. Van Engelson BGM, Miller DJ, Pavelkok D, et al. Promotion of remyelination by polyclonal immunoglobulin in theiler's virus-induced demyelination and in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(Supply):65-8.
24. Gabriel CM, Gregson NA, Redford EJ, et al. Human immunoglobulin ameliorates rat allergic neuritis. *Brain* 1997;120:1533-154.

Recibido: 28 de enero del 2001. Aprobado: 28 de junio del 2001.

Dr. *Amaury Noda Albelo*. Hospital Pediátrico Eliseo "Noel"Caamaño. Matanzas.