

Acciones inmunofarmacológicas de las inmunoglobulinas intravenosas

Amaury Noda¹, Boris Rodríguez¹, Arturo Vidal¹, Armando Cádiz².

1. Hospital Pediátrico Eliseo Noel Caamaño. Matanzas, Cuba.
2. Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. Ciudad de La Habana, Cuba.
E-mail: acadiz@finlay.edu.cu

Se ha recorrido un largo camino en la comprensión de los mecanismos de acción relativos a la infusión de preparados de inmunoglobulinas intravenosas desde los días donde un crudo de fracción II de Cohn obtenido de plasma humano fue administrado intramuscularmente a pacientes aquejados de agammaglobulinemia de Brutton, hasta nuestros días. Debemos hacer una distinción entre los mecanismos de acción al nivel del patógeno que provoca la enfermedad, de aquellos al nivel de una enfermedad dada provocada por la reacción del huésped contra el patógeno. El efecto de supresión de las inmunoglobulinas intravenosas en las respuestas autoinmunes abre nuevas perspectivas terapéuticas y permite un nuevo acercamiento a la comprensión de los mecanismos básicos que explican la autoinmunidad patológica.

Palabras claves: Inmunoglobulinas intravenosas, mecanismos de acción, autoinmunidad, inflamación, acciones farmacológicas.

La respuesta inmune está regulada por una fina red de interacciones moleculares, la alteración de la misma se ha visto implicada en la patogénesis de una serie de entidades de etiología infecciosa, inflamatoria y autoinmune. Las inmunoglobulinas (Ig) son las moléculas efectoras de la respuesta inmune humoral sérica y las mismas desempeñan un papel primordial en la conectividad de la red antes mencionada.

La elaboración de un preparado farmacéutico de inmunoglobulinas para uso intravenoso (IGIV), constituidas fundamentalmente por IgG (componente mayoritario de la respuesta inmune humoral) nos permite la administración de éstas 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 ha permitido dilucidar, al menos de forma parcial, los mecanismos a través de los cuales actúa este medicamento.

Las Ig están constituidas por una porción Fc o porción constante, responsable de las acciones biológicas de las mismas (fijación del complemento, opsonización, 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:

- **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 Ac. 2 como antiidiotipo (1,2), de manera que 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 dos parámetros: el repertorio activo (Ac producidos y células T activas) y la selección o delección de clonas a nivel de la médula ósea (células B) o a nivel de timo (células T). Estos dos parámetros actúan de forma dinámica influyendo interactivamente, proporcionando ajustes continuos a diferentes niveles de conectividad, manteniendo el equilibrio, impidiendo 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 son más o menos localizadas 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 patologías está dada porque el defecto en el repertorio periférico (de respuesta) no logra seleccionar un repertorio adecuado a nivel central (médula ósea, timo).

La administración de altas dosis de IGIV (obtenidas de un número elevado de individuos donde este proceso opera adecuadamente), en primer lugar, compensa positivamente los defectos de conectividad periférica (se está suministrando una red artificialmente creada), y, en segundo lugar, intervendrían en la selección central del repertorio de células T y de células B pudiendo definir a largo plazo que se mantenga este equilibrio. Existen modelos que demuestran que las Igs, en forma de dosis dependiente, determinan la selección negativa de células pre-B o B inmaduras a nivel de médula ósea y esta depende directamente de la especificidad antigénica de estas células. Por lo tanto está directamente relacionado con la reactividad del pool de Igs usadas. La interacción de dichos Ac con sus antiidiotipos en los complejos receptores de membrana induce muerte celular programada (apoptosis), de manera similar ocurre a 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 en ese sentido seleccionar 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 dañino.

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

La interacción de las Igs mediante la porción Fab (porción variable encargada del reconocimiento antigénico) 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 (receptor que interactúa con la porción constante -Fc- de las Igs), transduce señales negativas que inhiben de manera específica la progresión en la maduración a célula plasmática productora de Ac (3). 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: antitiroglobulina, anti DNA, ANCA, por lo que dicho mecanismo resultaría útil en entidades en las cuales estos autoanticuerpos desempeñan un rol patológico. Además, la IGIV pudiera reducir la producción de autoanticuerpos por la célula B autorreactivas CD20 + CD5 +, mediante la interacción de autoanticuerpos, que se encuentra presente en los preparados farmacéuticos con especificidad dirigida contra la molécula de CD5 (4)

3. Bloqueo de superantígenos.

Los Ag 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 y 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 30-500 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 variabilidad y esta "monotonía" permite el mantenimiento de la estructura tridimensional de esta molécula. 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 Ag 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 entrecruzamiento 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 (IL12, IL18, TNF alfa, IL6, IL1). 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 desencadenando fenómenos

autoinmunes; se han descrito una gran cantidad de moléculas cuya estructura determina esta actividad biológica, entre ellas se encuentran la exotoxina pirógena del estreptococo del grupo A, enterotoxina del estafilococo áureo, toxina del síndrome del shock tóxico, entre otros (5-7). En la actualidad se conoce su relación con diversas entidades (escarlatina, síndrome de shock tóxico, síndrome de shock tóxico like, enfermedad de Kawasaki, intoxicación alimentaria por estafilococo). Además sinergiza con el LPS aumentando la letalidad del shock séptico. En los preparados farmacéuticos de IGIV se ha demostrado la presencia de anticuerpos capaces de interactuar con ellos impidiendo su interrelación con el sistema inmune evitando la puesta en marcha de los mecanismos antes descritos (8), 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 (9,10).

- **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, etc., contra los cuales se dirige la respuesta mediada por Ac, se hacen susceptibles de ser depurados 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 (que utiliza como sus "ojos") y le permite reconocer estructuras extrañas y destruirlas.

Existen entidades en las cuales estos fenómenos son primordiales en su patogenia (PTI, Anemia Hemolítica Autoinmune-AHA-, Neutropenia Autoinmune) por lo que bloqueándolos 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 impidiendo que células como las plaquetas en la PTI (11,12), los hematíes en la AHA (13), los neutrófilos en la neutropenia autoinmune sean eliminados. Este efecto es inmediato y transitorio de manera que si el proceso es autolimitado como el PTI, se

logra un aumento inmediato del recuento plaquetario hasta que otros mecanismos de autorregulación se pongan en marcha y se restablezca la homeostasia evitando las complicaciones de dicha entidad.

2. Inhibición del daño tisular mediado por complemento.

Existe un número elevado de entidades cuya patogenia está asociada a la presencia de inmunocomplejos (IC) y el daño en las mismas está relacionado en gran medida con la capacidad de estos de activar el 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, impidiendo que activen el complemento de manera no controlada con los efectos deletéreos que traería como consecuencia (14-16).

Por otra parte, las Igs suministradas pudieran formar dímeros los cuales consumirían C3b y C4b, limitando por un lado la formación de la C3 convertasa de la vía alterna (mecanismo de amplificación del daño) y por otra parte la formación de la C5 convertasa impidiendo la generación del complejo de ataque a la 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 citokinas-anticitokinas.

Las citokinas son glicoproteínas de bajo peso molecular que actúan de forma autocrina, paracrina, yuxtacrina o endocrina, mediando una serie de cambios metabólicos en determinadas células una vez que interactúan con sus receptores de membrana. Su papel fundamental está dado por situaciones de estrés y los cambios producidos en el metabolismo celular, consisten en reajustes para eliminar la noxa en cuestión y restablecer la homeostasia.

La alteración en los patrones de secreción de estos mediadores se ha visto implicada en un número cada vez mayor de entidades, muchas de las cuales comportan riesgos para la vida como son el shock séptico, el síndrome de shock tóxico, así como en afecciones de curso crónico (infecciones por micobacterias, atopia, etc.) (17,18).

La IGIV es capaz de inhibir la secreción de citokinas proinflamatorias (IL1, IL6, IL18, TNF alfa) (19), de activar la secreción de otras con acción antiinflamatoria (IL1ra, IL10) (20), a su vez incrementa la liberación de receptores solubles de IL1 beta, de TNF alfa, de CD120A (gp 55), CD120B (gp 75), lo cual evidencia el carácter

antiinflamatorio de la IGIV, lo que ha motivado el ensayo de su uso en enfermedades que cursan 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 restablecer patrones aberrantes de secreción Th1/Th2, lo cual es fundamental en la recuperación de enfermedades infecciosas como la lepra, la tuberculosis, en las cuales un predominio Th2 sería desastroso, la aberración de estos patrones, hoy se sabe desempeñan un preponderante papel en la génesis de la inflamación atópica.

Se ha establecido la presencia de Ac anticitokínicos en los preparados de IGIV los que pudieran bloquear el efecto de las mismas, esto nos orienta a pensar que la red descrita para la pareja idiotipo-antiidiotipo también incluirían Ac que interaccionan con citocinas, los cuales modularían sus acciones. Aún queda mucho por conocer en este campo.

• Otros

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 (21), así como TGF beta lo cual ejerce un efecto inmunomodulador, fundamentalmente inmunosupresor (22).

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 autorreactivas o las moléculas de MHCII de la célula presentadora de antígenos lo que puede conducir a inmunosupresión inespecífica lo que sería particularmente beneficioso en enfermedades autoinmunes.

2. Potencialización de la remielinización

En modelos experimentales de encefalomiелitis alérgica y neuritis alérgica experimental, se ha demostrado que la IGIV es capaz de producir remielinización, tanto a 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 a 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 (23) y algunas neuritis periféricas (23, 24).

Referencias

1. Coutinho A. The network theory: 21 years later. *Scand Immunol.* 1995;42:3-8.
2. Dietrich G, Kaveri SV, Kazatchkine MD. Modulation of autoimmunity by intravenous immunoglobulin through interaction with the function of the immune idiotypic network. *Clin Immunol Immunopathol.* 1992;62:S73-S81.
3. Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile Rheumatoid Arthritis Complicated by two different renal lesions. *Pediatric Nephrol.* 1998;12:113-116.
4. Dalakas MC: Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic disease. *Neurology.* 1998;51(Suppl 5): S2-S8.
5. Kotzin BL, Leung DY, Kappler J, et al. Toxic shock syndrome toxin-secreted staphylococcus aureus in Kawasaki Syndrome. *Lancet.* 1993;342:1385-1388.
6. Abe J, Kotzin BL, Jujo K, et al. Selective expansion of T cells expressing T-Cell receptor variable regions V Beta 8 in Kawasaki disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89:40-66-4070.
7. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous Immunoglobulin contain specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens. *J Clin Invest.* 1993; 91:602-607.
8. Kato H: Kawasaki disease. Proceedings of the 5th International Kawasaki disease Symposium, 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 and Oncology.* 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):21-26.
11. George JN, Woolf SH, Raskob GG, et al. Idiopathic thrombocytopenia purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood.* 1996; 40:3-40.
12. Dorn RE: An overview of immune hemolytic anemias.. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 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; 94:1729-1735.
14. Basta M: 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; 93:9442-52.
16. Badolato R, Oppenheim JJ. Role of cytokines, acute-phase proteins and chemokines in the progression of the rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1996; 26:526-538.
17. Barret KE. Cytokines: sources, receptors and signalling. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*. 1996;10:1-15.
18. Abe Y, Horiuchi A, Miyake M, Kimura S. Anti-cytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Immunol Rev*. 1994;139:5-19.
19. Andersson 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;341:789-790.
21. Kekow J, Reinhol D, Papt, *et al.* Intravenous Immunoglobulins and transforming growth factor b. *Lancet*. 1998; 351:184-185.
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):65-68.
24. Gabriel CM, Gregson NA, Redford EJ, *et al.* Human immunoglobulin ameliorates rat experimental allergic neuritis. *Brain*. 1997; 120:1533-54.

Immune-pharmacological actions of Intravenous Immunoglobulins

Abstract

We have come a long way in the understanding of the mechanisms of action occurring upon infusion of intravenous immunoglobulin since the days when crude Cohn fraction II of human plasma was administered intramuscularly to patients suffering from Brutton's agammaglobulinemia, up to modern times. A distinction should be made between mechanisms of action at the level of the pathogen causing the disease and those at the level of a given disease caused by the reaction of the host against the pathogen. The suppressive effect of intravenous immunoglobulins on autoimmune responses opens novel therapeutic prospects and provides a new approach for understanding the basic mechanisms that explain pathological autoimmunity.

Keywords: Intravenous immunoglobulins, mechanisms of action, autoimmunity, inflammation, pharmacological effects.

INFOMED Red Telemática del Sistema Nacional de Salud de Cuba.

- Directorio de instituciones de salud.
- Anuarios Estadísticos de Salud en Cuba.
- Bases de datos bibliográficas nacionales e internacionales en el tema de salud.
- Base de datos con información sobre medicamentos cubanos.
- Revistas médicas cubanas a texto completo.
- Boletines y publicaciones periódicas.

Teléf.: (53-7) 321991 - 553375

Fax: (53.7) 333063

E-mail: urra@infomed.sld.cu