La doble cara del mastocito:
Protección versus alergia.

SANDRA JAZMÍN PÉREZ CARMONA, CLAUDIA ELIZABETH ALONSO LUCIO, EVA MARÍA SALINAS MIRALLES

Nuestro cuerpo posee un ejército de células, denominadas leucocitos, que nos ayudan a defendernos de los microorganismos que causan enfermedades. Los mastocitos son un tipo de leucocito que actúa como un soldado centinela situado en un puesto de observación para proteger un lugar, impedir el paso al enemigo y dar la alarma en caso de ataque. Para ello, se ubican en las zonas del cuerpo que tienen contacto directo con el medio ambiente externo. Así, los encontramos en la piel, la mucosa oral, la conjuntiva ocular, las vías respiratorias y el intestino.

Al igual que un centinela, los mastocitos deben ser capaces de reconocer al enemigo, al que de manera general denominamos antígeno. Este reconocimiento lo realizan a través de diferentes moléculas que poseen en su superficie y que conocemos como receptores. Una vez identificado el enemigo, es momento de que el mastocito alarme a "sus compañeros" de defensa. Para ello, liberan al exterior una serie de sustancias que utilizan como señales para reclutar a otros leucocitos. Algunas de ellas están almacenadas en el interior de unas estructuras intracelulares conocidas como gránulos, lo que le permite a la célula liberarlas en grandes cantidades de forma muy rápida mediante un proceso denominado desgranulación; otras son producidas al momento del reconocimiento del antígeno y liberadas más tardíamente. En general, a estas sustancias se les conoce como mediadores de la inflamación. La inflamación consiste en atraer a muchos leucocitos que van circulando por la sangre y permitir su ingreso al lugar donde se encuentra el antígeno. Para que un mecanismo de defensa sea efectivo se necesita de una respuesta inflamatoria oportuna.

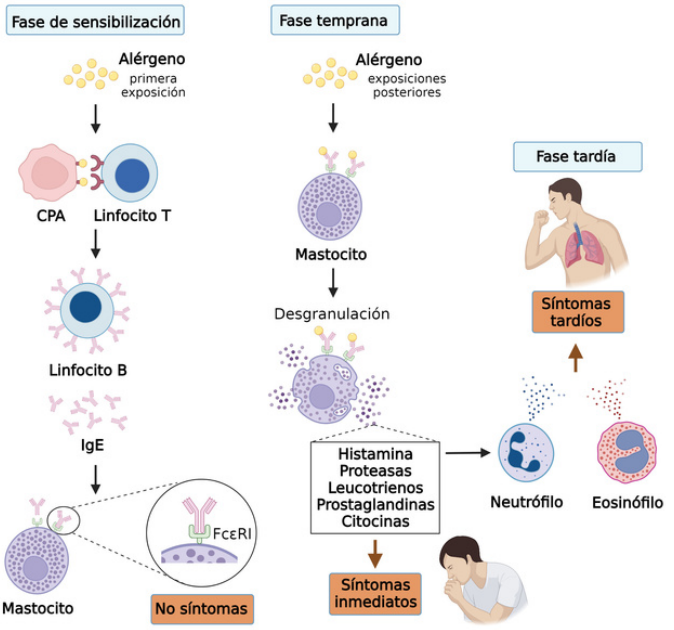
Entre las sustancias inflamatorias que producen los mastocitos se encuentran: histamina, proteasas (enzimas que rompen proteínas), leucotrienos, prostaglandinas, péptidos antimicrobianos y citocinas. Además, el mastocito puede detener por sí mismo al agente patógeno mientras espera por los refuerzos. Las evidencias indican que fagocitan y matan bacterias intracelularmente o liberan redes de ADN al exterior celular donde quedan atrapados los microorganismos y finalmente mueren por la acción de enzimas y péptidos antimicrobianos.

Sin embargo, aunque los mastocitos nos protegen contra antígenos extraños y patógenos, en ocasiones estas líneas de defensa pueden generar una respuesta en nuestra contra. En algunas personas, por causas genéticas o factores ambientales, estas células pueden jugar una mala pasada y liberar los mediadores inflamatorios frente a antígenos, que, aunque son extraños para el cuerpo, no suponen una amenaza. A estos antígenos se les conoce como alérgenos y la guerra innecesaria frente a ellos produce una respuesta inmunológica e inflamatoria excesiva conocida como alergia.

El número de personas afectadas en la actualidad por una o más alergias es muy alto y sigue en aumento. Esta enfermedad se desarrolla en varias fases y en todas ellas participa el mastocito (**Figura**). Al principio, ocurre la fase de sensibilización, en la cual el alérgeno ingresa al organismo de una persona por primera vez y tras activar diferentes células especializadas del

sistema inmune, como las células presentadoras de antígeno, los linfocitos T y los linfocitos B, provoca que estos últimos produzcan un tipo de anticuerpo llamado inmunoglobulina E o IgE, que se fija a receptores de superficie del mastocito conocidos como FcεRI. En esta fase la persona no muestra síntomas, pero sus mastocitos quedan sensibilizados, es decir, con capacidad para reconocer al alérgeno a través de la IgE que se unió a los receptores FcεRI. La siguiente fase, conocida como inmediata y temprana, se da cuando esa persona vuelve a entrar en contacto con el alérgeno y el mastocito lo detecta por medio de la IgE, lo que activa la desgranulación y la liberación de los mediadores inflamatorios que van a causar los primeros signos y síntomas de la alergia. Además, el mastocito inicia el desarrollo de la fase tardía, en la cual actúan principalmente otros leucocitos, como los neutrófilos y eosinófilos, que son atraídos por los mediadores producidos por los mastocitos y que liberan más sustancias que perpetúan la inflamación y causan daño a los tejidos. Si estas fases se desarrollan de manera persistente por exposiciones repetidas al alérgeno, los órganos afectados dejan de funcionar adecuadamente.

Existen una gran variedad de alergias: rinitis, asma, alergia alimentaria, urticaria, dermatitis atópica o anafilaxia. Las más frecuentes son causadas por inhalar sustancias ambientales tan comunes como el polen, ácaros presentes en el polvo o la caspa de los animales domésticos; aunque también pueden generarse por el consumo de alimentos, medicamentos o por la picadura de un insecto. Los signos y síntomas alérgicos que muestra una persona dependen de la vía de entrada del alérgeno y del tejido en el que los mastocitos sensibilizados se desgranulan. Por ejemplo, en el sistema respiratorio se manifiesta con estornudos, producción excesiva de moco, tos, estrechamiento de los conductos respiratorios (broncoconstricción), opresión



Fases de la alergia y participación del mastocito. CPA, célula presentadora de antígeno; IgE, inmunoglobulina E; FcεRI, receptor de alta afinidad para la IgE. Creado con BioRender.com

torácica, dificultad respiratoria y emisión de un ruido silbante durante la respiración (sibilancias); en el sistema gastrointestinal con dolor abdominal, vómito y diarrea; en la piel con enrojecimiento, hinchazón y prurito. Y si el alérgeno se distribuye por todo el cuerpo aparece la anafilaxia, una reacción inflamatoria generalizada que en pocos minutos genera dificultad respiratoria y caída de la presión arterial y que puede poner en riesgo la vida de la persona.

¿Y cómo podemos tratar las alergias? Los medicamentos más usados son los antihistamínicos y los corticosteroides. Los primeros funcionan bloqueando a los receptores de la histamina e impidiendo, por tanto, la acción del principal mediador de la inflamación liberado por los mastocitos. Los corticosteroides poseen propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Ambos fármacos van dirigidos a contrarrestar los síntomas de la alergia, pero no la curan, por lo cual deben ser tomados de forma constante y pueden generar efectos adversos si se administran por periodos muy prolongados.

Debido a esto, es importante diseñar tratamientos dirigidos a curar las alergias. La inmunoterapia, coloquialmente conocida como "vacuna para las alergias", ha logrado que las personas alérgicas dejen de producir IgE frente a algunos alérgenos; es decir, que se desensibilicen. Las terapias biológicas, dirigidas a bloquear alguna de las moléculas que participan en el desarrollo de la alergia, también han mostrado resultados positivos.

Otra estrategia terapéutica pueden ser el uso de compuestos bioactivos naturales, algunos de ellos presentes en los alimentos. Así, el equipo de investigación del Laboratorio de Inmunología de la Universidad Autónoma de Aguascalientes ha mostrado la eficacia del glicomacropéptido como tratamiento para las alergias en ensayos preclínicos. El glicomacropéptido es un fragmento de una proteína de la leche obtenido durante la elaboración del queso capaz de prevenir parcialmente la fase de sensibilización alérgica, disminuyendo la activación de los mastocitos y la intensidad de la reacción inflamatoria en distintas condiciones alérgicas. El efecto protector del glicomacropéptido en la dermatitis atópica es particularmente interesante y alentador, ya que la aparición de dermatitis atópica en la infancia predispone al desarrollo secuencial de alergia alimentaria, rinitis o asma en etapas posteriores de la vida. Por lo tanto, el uso en edades tempranas del glicomacropéptido podría frenar el avance de la alergia hacia otras condiciones más graves. Estos resultados son prometedores debido al origen natural del glicomacropéptido, la ausencia de efectos secundarios y su fácil obtención a partir del suero de quesería.

REFERENCIAS

1. Vitte J, et. al. Med Princ Pract. 31(6):501-515 (2022). DOI:10.1159/000527481
2. Dudeck A, et. al. J Allergy Clin Immunol. 144(4S):S4-S18 (2019). DOI:10.1016/j.jaci.2018.10.054
3. Banafea GH, et. al. Bioengineered. 13(3):7049-7064 (2022) DOI:10.1080/21655979.2022.2044278
4. Muñoz FC, et. al. J Immunol Res. 2017:6935402 (2017). DOI:10.1155/2017/6935402

AUTORAS

Sandra Jazmín Pérez Carmona
Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Aguascalientes (UAA).
Aguascalientes, México.

Claudia Elizabeth Alonso
Centro de Ciencias Básicas, UAA.
Aguascalientes, México.

Eva María Salinas Miralles
Centro de Ciencias Básicas, UAA.
Aguascalientes, México.
Contacto: maria.salinas@edu.uaa.mx