

ROL DE LA HISTAMINA EN LA INDUCCION DE CELULAS T SUPRESORAS

Prof. Dr. Víctor H. Croce*

RESUMEN

Parece importante la cantidad de trabajos acumulados en los últimos años destacando un modelo del rol que la histamina cumple como reguladora de reacciones inmunes celulares. La histamina liberada en la circulación, ya sea que provenga de *mast-cells* o basófilos por mecanismo mediado por IgE, o bien por una linfoquina denominada recientemente Factor Liberador de Histamina (HRF), activa el mecanismo supresor de la reacción inmune. Este hecho configura un importante aporte al conocimiento de los mecanismos inmunomoduladores de la respuesta inmune, especialmente en enfermos atópicos. En el futuro, todo parece indicar que la investigación iniciada favorecerá la aplicación de métodos terapéuticos destinados a disminuir la exagerada producción de IgE en las enfermedades alérgicas.

INTRODUCCION

Los linfocitos T humanos poseen una heterogeneidad que guarda estrecha relación con la capacidad de su membrana para reconocer antígenos específicos, ejecutar funciones efectoras y regular el tipo y la intensidad de casi todas las respuestas inmunes humorales y celulares.

El advenimiento de los anticuerpos monoclonales ha permitido diferenciar subsets de poblaciones linfocitarias con características funcionales bien definidas. Las respuestas inmunes que producen, son el resultado de la interacción entre células efectoras y células supresoras reguladoras.⁽¹⁾ Esta regulación es muy compleja, no suficientemente aclarada, y su perturbación puede generar trastornos inmunopatológicos diversos.⁽²⁾ Los linfocitos T supresores constituyen una subpoblación celular cuyas funciones han sido estudiadas por diversos autores⁽³⁾ y su capacidad reguladora de la respuesta inmune es incuestionable. Funcionalmente, pueden distinguirse subsets de células T con capacidad supresora por la presencia de receptores funcionales H_2 ^(4, 5) para la histamina. Esta sustancia es capaz de interactuar con los receptores específicos H_2 de los linfocitos, induciendo la formación y liberación de una linfoquina supresora.⁽⁶⁾ Es natural suponer que estos acontecimientos inmunobiológicos hayan generado una corriente de investigación en los últimos años que pretenda aclarar su relación con la fisiopatogenia de las enfermedades atópicas.

HISTAMINA Y REGULACION DE LA FUNCION T SUPRESORA

Los linfocitos supresores pueden ser activados *-in vitro-* por diversos estímulos: antígenos específicos, complejos antígeno-anticuerpo, mitógenos e histamina. En este proceso de activación están involucrados macrófagos, linfocitos T inductores y células precursoras-supresoras. Las células T supresoras maduras son por sí mismas una población heterogénea diferenciable de células helper, células productoras de MIF y linfocitos T citotóxicos. La actividad inmunorreguladora que se efectúa célula a célula es mediada por factores solubles supresores. La histamina es capaz, según estudio de diversos autores,^(5, 7, 8) de activar células T supresoras humanas. Si sometemos poblaciones de células T huma-

nas altamente purificadas, pero no células B, a la acción de variables concentraciones de histamina (10^{-4} a 10^{-9} M) son capaces de producir un factor no dializable denominado HSF (factor supresor inducido por histamina). Las concentraciones de histamina capaces de comenzar la inducción de este factor supresor son muy variables de un individuo a otro, hecho que destaca una diferencia de "sensibilidad" a nivel de la membrana celular, probablemente relacionado con características cuantitativas o cualitativas de los receptores H_2 . El grupo de células con receptores histamínicos H_2 que es capaz de reproducir las experiencias citadas está dentro de la población OKT-8 positiva y comprende alrededor de 50 % de la población T que posee receptores Fc para la IgG (T-gamma). Aquellas células que poseen receptores Fc para la IgM (T-mu) no muestran receptores H_2 en su superficie capaces de responder a la estimulación histamínica.^(5, 9)

El HSF humano tiene una amplia estabilidad frente a un pH que oscila entre 3 y 10, sensibilidad a temperaturas superiores a 80° C y es una glicoproteína desde que con tratamiento enzimático demuestra sensibilidad a quimotripsina, tripsina y neuraminidasa.⁽¹⁰⁾ Su peso molecular es de 25.000 a 40.000. Al observar su corrida en gel de poliacrilamida a pH 8.7 se pueden distinguir dos regiones de actividad: una migrando con albúmina y la otra con glicoproteínas ácidas.

Parece muy importante que las células T supresoras requieren la presencia de monocitos para ser estimuladas por histamina.^(11, 12, 13) Los estudios realizados a través de co-cultivos mostraron que los linfocitos T no adherentes conteniendo menos del 2 % de monocitos, no fueron capaces de ser activados por la histamina, y, por lo tanto, expresar su actividad supresora. Si, en cambio, se reconstituye la población no adherente con la incorporación de 5 % de células monocíticas adherentes, la posterior exposición a la histamina promoverá actividad supresora. Así como la presencia de monocitos es importante en la etapa de activación^(14, 15) descrita anteriormente, también parece ser decisiva en la etapa efectora.

Un importante estudio⁽¹¹⁾ usando un co-cultivo para estimular la supresión celular inducida por histamina permitió observar que la indometacina interfería en ambas fases *-de activación y efectora-* y que la remo-

* Jefe del Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Córdoba.

ción de monocitos determinó una marcada reducción de la actividad supresora inducida por histamina aun con la posterior adición de interleuquina-1 (IL-1) derivada de monocitos humanos, en ambas fases. En cambio, la incorporación de prostaglandina E₂ (PGE₂) exógena a los cultivos de células monocitarias activa la supresión en presencia de indometacina (fig. 1):

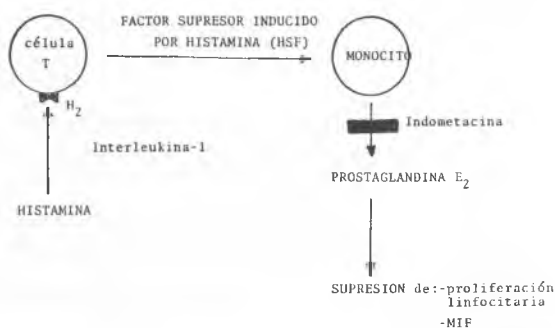


Figura 1. Modelo de interacción *in vitro* entre monocito-linfocito para generar y expresar supresión inducida por histamina.

ACTIVIDAD SUPRESORA INDUCIDA POR HISTAMINA Y ENFERMEDAD ATÓPICA

Parece evidente que los linfocitos de pacientes alérgicos son menos efectivos para desarrollar una eficaz actividad supresora inducida por histamina, si los comparamos con linfocitos de sujetos controles no atópicos.^(16, 17) Además, este defecto parece ser específico para la histamina, porque la respuesta de estos mismos linfocitos a otro signo supresor, la concanavalina A, es normal. Se supone que el defecto esencial radica en una marcada disminución de receptores H₂ linfocitarios de la población atópica. Podría argumentarse que esta alteración de la respuesta supresora obedece a un proceso de "desensibilización" frente a la exposición crónica *in vivo* de los linfocitos "atópicos" a la histamina, lo cual representaría una alteración secundaria, y no primaria. Sin embargo, los enfermos de mastocitosis sistémica, afección caracterizada por niveles de histamina circulante, presentan una respuesta supresora celular normal inducida por histamina.⁽¹⁷⁾ Estas observaciones confirman la presunción de que las alteraciones apreciables en sujetos alérgicos constituyen un defecto primario inherente al atópico y no un fenómeno secundario de "desensibilización".

Estudios realizados posteriormente⁽¹⁸⁾ en pacientes atópicos, destacan la posibilidad de un defecto a nivel del sistema monocitario inmunorregulador que, como vimos anteriormente, implica la interacción celular linfocito-monocito. No solamente la actividad supresora linfocitaria en respuesta al estímulo histamínico es incrementada por la presencia de IL-1 —producto monocitario—, sino que también los linfocitos T portadores de receptores H₂ activados por histamina, en presencia de IL-1, elaboran una linfoquina capaz de aumentar la producción de prostaglandinas de los monocitos, ya citada como HSF (factor supresor inducido por histamina).

Las prostaglandinas están íntimamente involucradas en la etapa efectora de la reacción y pueden suprimir directamente la proliferación linfocitaria, la producción de linfoquinas o activar células T supresoras.⁽¹⁹⁾

Los monocitos de sujetos atópicos producen menor cantidad de PGE₂ comparados con los de sujetos normales de un grupo control cuando ambas poblaciones celulares son estimuladas con factor supresor exógeno. El estudio de la relación células T supresoras-células T cooperadoras fue normal, indicando que a pesar de esa normalidad las células T supresoras de los atópicos producen menos signos supresores que iguales células en no atópicos, y sus monocitos producen menos PGE₂.⁽¹⁹⁾

Es razonable especular que la exagerada producción de IgE en el alérgico pueda obedecer a una disfunción en los mecanismos reguladores T dependientes. En 1979⁽²⁰⁾ se demostró que los atópicos tienen una reducida proporción de células T con receptores de membrana para la porción Fc de la IgG, y en la misma investigación se observa que luego de la inmunoterapia prolongada, la cantidad de células T de esta subpoblación alcanza valores compatibles con la normalidad. Todos los trabajos citados demuestran que los linfocitos T con receptores de membrana H₂ para la histamina, capaces de expresar actividad supresora al ser estimulados con histamina, también tienen receptores para la porción Fc de la IgG. Todo ello permite especular que la deficiencia en la actividad supresora observada en el atópico expresa una anomalía global que altera significativamente la producción de IgE (fig. 2).

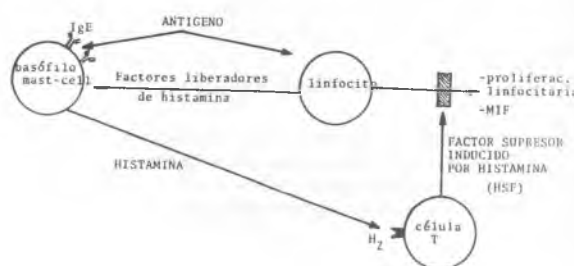


Figura 2. Rol regulador de la histamina en la respuesta inmune.

Un estudio reciente⁽²¹⁾ demuestra que en un grupo de individuos alérgicos al ragweed, luego de 6 a 12 meses de inmunoterapia; se detectan linfocitos T supresores específicos para antígenos del ragweed que no pueden ser observados en pacientes no tratados, indicando que estas células T supresoras antígeno-específicas pertenecen a la subpoblación portadora de receptores para histamina que se generan durante la hiposensibilización.

Estas investigaciones generan la posibilidad de intentar tratamientos con drogas inmunomoduladoras capaces de incrementar la actividad supresora de los linfocitos T en pacientes atópicos.

Una experiencia en este sentido ha sido realizada *in vitro* con una nueva droga inmunoestimulante llamada Fanezole mesylate (Pfizer Central Research), lográndose una significativa disminución de la síntesis de IgE en individuos atópicos. Aún no hay experiencias clínicas con esta droga, pero queda abierto un importante campo de investigación futura.

BIBLIOGRAFIA

- 1 BRODER, S.: Cellular regulation of immune function. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 65:239, 1980.
- 2 REINHERZ, E. L.; RUBINSTEIN, A.; GEHA, R.; STELKAUKAS, A.; ROSEN, F.; SCHOLSSMAN, S.: Abnormalities of immunoregulatory T-cells in disorders of immune function. *New Engl. J. Med.*, 301:1018, 1979.
- 3 WALDMANN, T. A.; BRODER, S.: Suppressor cells in the regulation of the immune response. *Progress in Clinical Immunology*, vol. 3, p. 155, Grune & Straton, Nueva York, 1977.
- 4 SHEARER, G. M.; MELMON, K. L.; WEINSTEIN, Y.; SELA, M.: Regulation of antibody response by cells expressing histamine receptors. *J. Exp. Med.*, 136:1302, 1972.
- 5 LIMA, M.; ROCKLIN, R. E.: Histamine modulates in vitro IgG production by human mononuclear cells. *Cell Immunol.*, 64:324, 1981.
- 6 ROCKLIN, R. E.: Histamine-induced suppressor factors (HSF): Effect on migration inhibitory factor (MIF) production and proliferation. *J. Immunol.*, 118:1734, 1977.
- 7 GAROVOY, M. R.; REDDISH, M. A.; ROCKLIN, R. E.: Histamine-induced suppressor factor (HSF): Inhibition of helper T-cell generation and function. *J. Immunol.*, 130:357, 1983.
- 8 THOMAS, Y.; HUCHET, R.; GRANDJON, D.: Histamine-induced suppressor cell of lymphocyte mitogenic response. *Cell Immunol.*, 59:268, 1981.
- 9 DAMLE, N.; GUPTA, S.: Autologous mixed lymphocyte reaction in man. II. Histamine-induced suppression of the autologous mixed lymphocyte reaction by T-cells subsets defined with monoclonal antibodies. *J. Clin. Immunol.*, 1:241, 1981.
- 10 ROCKLIN, R. E.; BLIDY, A.; KAMAL, M.: Physico-chemical characterization of human histamine-induced suppressor factor (HSF). *Cell Immunol.*, 76:243, 1983.
- 11 BEER, D. J.; ROSENWASSER, L.; DINARELLO, C.; ROCKLIN, R. E.: Cellular interactions in the generation and expression of histamine-induced suppressor activity. *Cell Immunol.*, 69:101, 1982.
- 12 BEER, D. J.; ROSENWASSER, L.; DINARELLO, C.; ROCKLIN, R. E.: Human monocyte derived soluble product(s) has an accessory function in the generation of histamine and Concanavalin A-induced suppressor T cells. *J. Clin. Invest.*, 70:393, 1982.
- 13 HEBERT, J.; BEAUDOIN, R.; AUBIN, M.; FONTAINE, M.: The regulatory effect of histamine on the immune response: characterization of the cells involved. *Cell Immunol.*, 54:49, 1980.
- 14 STASZAK, C.; GOODWIN, J. S.: Is prostaglandin a mediator for the inhibitory action of histamine, hydrocortisone and isoproterenol? *Cell Immunol.*, 54:351, 1980.
- 15 ROCKLIN, R. E.; KISELIS, I.; BEER, D. J.; ROSSI, P.; MAGGI, F.; BELLANTI, J.: Augmentation of prostaglandin and thromboxane production in vitro by monocytes exposed to histamine-induced suppressor factor (HSF). *Cell Immunol.*, 77:92, 1983.
- 16 MARTINEZ, J. D.; SANTOS, J.; STECHSCHULTE, D. J.; ABDU, N.: Nonspecific suppressor cell function in atopic subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 64:485, 1979.
- 17 BEER, D. J.; OSBAND, M. E.; McCAFFREY, R. P.; SOTER, N. A.; ROCKLIN, R. E.: Abnormal histamine-induced suppressor cell function in atopic individuals. *New Engl. J. Med.*, 306:454, 1982.
- 18 MATLOFF, S.; KISELIS, I.; ROCKLIN, R. E.: Reduced production of histamine-induced suppressor factor (HSF) by atopic mononuclear cells and decreased prostaglandin E₂ output by HSF-stimulated atopic monocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 72:359, 1983.
- 19 GOODWIN, J. S.; WEBB, D. R.: Regulation of the immune response by prostaglandins. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 15:106, 1980.
- 20 CANONICA, G. W.; MINGAM, M. C.; MELIOLI, G.; COLOMBATTI, M.; MORETTA, L.: Imbalances of T-cell subpopulations in patients with atopic diseases and effect of specific immunotherapy. *J. Immunol.*, 123:1669, 1979.
- 21 ROCKLIN, R. E.; SHEFFER, A. L.; GREINER, D. K.; MELMON, K. L.: Generation of antigen-specific suppressor cells during desensitization. *New Engl. J. Med.*, 302:1213, 1980.