

Mastocitos y basófilos y sus nuevas funciones en inmunología

Mast cells and basophils: its new functions in immunity

Julio E. Valdivia-Silva¹

RESUMEN

Los mastocitos y basófilos han demostrado tener múltiples funciones dentro del sistema inmune. Además de su clásico rol de respuesta inflamatoria en contra de alérgenos también se les ha visto participando en respuestas directas contra diversos agentes infecciosos. Diversas funciones *in vivo* de estas células han permanecido poco conocidas debido a la ausencia de modelos animales que puedan investigar su desarrollo y su real importancia durante salud y enfermedad. Sin embargo, recientes estudios han podido caracterizar y aislar las células precursoras de estos linajes, y así entender nuevas funciones efectoras que eran desconocidas *in vivo*. Esta revisión brinda conceptos básicos e importantes del desarrollo y la acción efectora de estas células enfatizando conceptos inmunológicos necesarios para la comprensión de los mecanismos de enfermedad en diversos estados patológicos.

PALABRAS CLAVE: mastocitos, basófilos, inmunidad innata, alergias.

ABSTRACT

Mast cells and basophils have demonstrated to have both beneficial and detrimental functions for the immune system. Additionally to their classic role in pro-inflammatory responses to allergens, they are also involved directly in immunity against different pathogens. Because there are few animals models developed to investigate these cells in vivo, their functions during health and disease remain poorly understood. This review gives a short glance in the development and functional status of mast cells and basophils focusing on immunology concepts necessary to get a major understanding of the mechanisms of disease in different pathological states.

KEY WORDS: mast cells, basophils, innate immunity, allergies.

INTRODUCCIÓN

Aunque son más de 130 años desde que Paul Ehrlich identificó estos dos tipos celulares, las funciones de mastocitos y basófilos han permanecido poco conocidas

debido a su difícil proceso de aislamiento sin que se interfiera con su estado de activación. Clásicamente estas células han sido descritas tanto en sus funciones como en su desarrollo relacionadas con la respuesta inmune conocida como tipo 2, la cual es caracterizada principalmente por la presencia de linfocitos T colaboradores tipo -2 (*T helper* en inglés o TH2), altos niveles de Inmunoglobulina E (IgE) y eosinofilia. De esta manera, la respuesta TH2 normalmente desarrollada contra antígenos alérgenos y parásitos, reclutaría a estos tipos de células y activaría vías de expresión y secreción de moléculas producidas y/o almacenadas por ellos, como histamina, citocinas inflamatorias, proteasas, quimiocinas y mediadores lipídicos; que a su vez, serían liberados luego que se activara el receptor de IgE (FcεRI) de alta afinidad en su membrana celular.^{1,2} Gracias a las nuevas herramientas de biología molecular e inmunología, así como nuevos modelos animales, recientemente se han dado luces de nuevas funciones *in vivo* de estas células mostrando que además de tener funciones protectoras contra algunos parásitos y bacterias, los mastocitos adicionalmente pueden degradar toxinas, mediar tolerancia a trasplantes de piel, contribuir con el rechazo a tumores o también empeorar

1. Chemokines Biology Research Laboratory, Departamento Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico DF 04510.

respuestas inflamatorias durante autoinmunidad.³ Por otro lado, los basófilos pueden contribuir a proteger contra helmintos y garrapatas,⁴ además de tener un rol durante la inflamación alérgica crónica mediada por IgE en la piel y estar implicados en la respuesta de fase tardía del asma alérgico.⁵ Resumiendo, basófilos y mastocitos responderían a señales ambientales y servirían como reguladores que potencian, reducen o polarizan la respuesta inmune adaptativa.^{6,7} De manera breve, esta revisión pretende dar a conocer los estudios más recientes que se conocen acerca del desarrollo de mastocitos y basófilos, sus funciones durante la inmunidad en contra de parásitos, y su rol durante la inflamación alérgica o autoinmune.

GENERACIÓN Y MADURACIÓN DE BASÓFILOS Y MASTOCITOS

Un tipo celular denominado célula similar a basófilo mastocito (MCBL) que contiene gránulos de heparina e histamina fue encontrado recientemente en la hemolinfa de la ascidiacea *Styela plicata*, un cordado invertebrado (subphylum *Urochordata*) que se encuentra presente desde hace 500 millones de años atrás.⁸ Este hecho sugirió que la divergencia de basófilos y mastocitos debió ocurrir antes de la evolución de los vertebrados dado que células con morfología y función similar se encuentran ampliamente distribuidas en todo el subphylum *Vertebrata* incluyendo especies de diversos hábitats.⁹ Por ejemplo, los basófilos y mastocitos en ratones y humanos parecen desarrollarse a partir de un progenitor granulocito/monocito (GMP) común que se diferencia en el linaje dependiendo de la expresión de unos factores de transcripción conocidos como proteínas 2 de unión a factores GATA (GATA2) y proteínas α potenciadoras de CCAAT (C/EBT α).¹⁰ Sin embargo otros estudios sostienen que los precursores de basófilos (BPC) provienen de estos progenitores GMP, mientras que los precursores de mastocitos (MCP) son generados directamente desde progenitores mieloides comunes (CMP) que tienen como marcadores de linaje a la expresión de KIT, la baja cantidad del antígeno de células troncales 1 (SCA1) y la baja o nula cantidad de la tirosina-cinasa relacionada a FMS (conocida como FLT3 o FLK2)¹¹ (Figura 1). Aunque la vía de aparición de los precursores de mastocitos (MCP) permanece controversial, un nuevo progenitor de basófilos y mastocitos (BMCP) fue caracterizado en el bazo de ratones C57BL/6 que expresaba altas concentraciones de GATA2 y bajos de C/EBP α ; sin embargo, dado que el principal lugar de producción de basófilos es la médula ósea y no el bazo, se sugirió que este doble precursor podría ser una vía alterna de generación periférica de estas células.¹² El precursor específico de basófilos (BPC) encontrado

en médula ósea mostró una alta expresión del factor de transcripción STAT5 que aparentemente es el principal regulador de la producción de estas células tanto en médula ósea como en bazo en estadios tardíos de desarrollo ya que no se ve afectada la generación de mastocitos u otros linajes cuando este factor es bloqueado o ausente.^{13,14} De manera importante, los precursores específicos de mastocitos (MCP) con capacidades de repoblar los mastocitos en ratones irradiados también han sido encontrados en médula ósea; aunque su origen mieloide o su relación cercana con linajes de megacariocitos, eosinófilos o con precursores eritroides aún permanece en investigación.

Por otro lado, es conocido que al igual que otros granulocitos, los basófilos finalizan su maduración en la médula ósea mientras que los mastocitos lo hacen en tejidos periféricos.¹⁵ De acuerdo a su localización y expresión de proteasas, dos tipos de mastocitos han sido descritos en ratones y han sido extensamente caracterizados: los mastocitos de tejido conectivo (CTMC) que se encuentran principalmente en la piel, submucosa intestinal, cavidad peritoneal y rodeando vasos sanguíneos, y los mastocitos de mucosas (MMC) encontrados principalmente entre células epiteliales de tejidos mucosos del pulmón e intestino. Los primeros expresan proteasas como las cimasas mMCP4 y mMCP5, la triptasa mMCP6 y mMCP7 y la metaloproteinasa-carboxipeptidasa A (CPA). Los MMC en cambio, producen las cimasas mMCP1 y mMCP2. En el caso de humanos simplemente se caracterizan como mastocitos que contienen triptasas (MCT) o como mastocitos que contienen triptasas y cimasas (MCTC). En el caso de los basófilos, también se ha descrito que en condiciones patológicas pueden expresar cimasas, triptasas y CPA demostrando una gran plasticidad de este linaje.¹⁶ Ciertamente, aunque son muchos los factores que puedan llevar a la expresión de determinadas moléculas en los basófilos, ciertas citocinas parecen guiar hacia fenotipos funcionales diferentes. Por ejemplo, la linfopoyetina tímica estromal (TSLP) ha mostrado mediar el reclutamiento de estas células a la piel en dermatitis atópica,¹⁷ mientras que la interleucina 3 (IL-3) promueve su reclutamiento hacia ganglios linfáticos.¹⁸ En parasitosis intestinales IL-3 ha mostrado ser un importante promotor de mastocitosis y basofilia aunque no sea requerida para el desarrollo de estas células en estados de homeostasis *in vivo*.¹⁹ En cambio TSLP promueve basofilia en ausencia de IL-3 probablemente incrementando la vida de los basófilos que viven generalmente hasta 60 días mientras los mastocitos pueden durar meses bajo condiciones similares. Adicionalmente, estudios conflictivos han mostrado la importancia de la producción de IgE e IgG séricos como reguladores del número de mastocitos y basófilos en

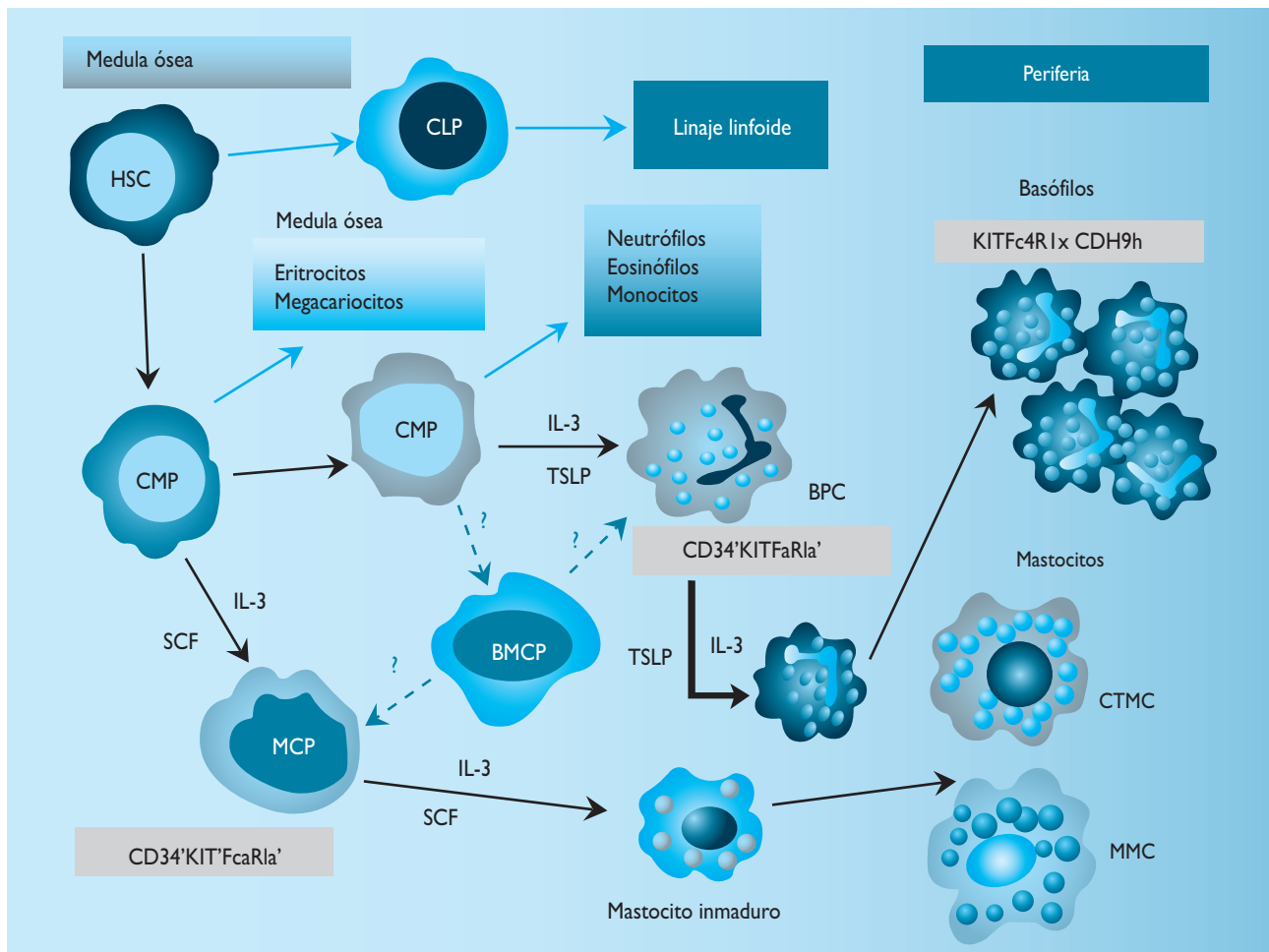


Figura 1. Desarrollo de mastocitos y basófilos. Los mastocitos y basófilos derivan de progenitores de la línea mieloide, sin embargo existe la duda de la existencia de un progenitor directo para ambas estirpes celulares (BMCP) que derive del progenitor granulocito-monocito (GMP), debido a que solo se lo ha encontrado en el bazo de ratones. Los mastocitos derivan directamente de progenitores de mastocitos (MCP) pero salen inmaduros a la periferie y maduran en los tejidos. Los basófilos ya salen maduros a la periferia. HSC: célula madre hematopoyética; CLP: progenitor común de la línea linfóide; CMP: progenitor común de la línea mieloide; GMP: progenitor granulocito/monocito; BMCP: progenitor común mastocito/basófilo; MCP: progenitor mastocítico; BPC: progenitor de basófilos; MMC: mastocitos de mucosas; CTMC: mastocitos de tejido conectivo; IL-3: interleucina-3; SCF: factor de células troncales; TSLP: linfopoyetina tímica estromal. En cuadros grises se encuentran los marcadores de cada estirpe celular.

sangre. Por ejemplo se ha reportado que la presencia de mayor cantidad de IgE sérica (como en pacientes atópicos) promueve un mayor número de mastocitos sanguíneos debido a un menor índice de apoptosis en estas células^{20, 21}, y de basófilos debido a una inducción de la expresión del receptor para IL-3 en los precusores que es esencial para su mantenimiento en condiciones basales.²¹ Sin embargo, otros estudios han demostrado que a pesar de la ausencia de receptores para las fracciones constantes de los anticuerpos (FcR), que incluyendo el receptor-1 para IgE (FcεR1), tanto basófilos como mastocitos presentaban un desarrollo y activación normales en presencia de infecciones por helmintos.²²

BASÓFILOS Y MASTOCITOS EN LA RESPUESTA INMUNE TH2

La respuesta adaptativa tipo 2 es caracterizada por la polarización de las células T *helper* hacia un fenotipo TH2 y una recombinación de clase de las inmunoglobulinas en las células plasmáticas hacia las de tipo IgE. Ambos eventos son promovidos por la presencia de la interleucina 4 (IL-4) la cual es producida por varios tipos celulares que incluyen a los linfocitos ya polarizados hacia TH2, células T *natural killer* (NKT), eosinófilos, células linfoides innatas de tipo 2 (ILC2), y de manera marcada por los basófilos y mastocitos. De manera importante, IL-4 es producida tanto para promover la respuesta como para mantener la polarización

estable. Otro hecho importante es que mastocitos y basófilos, bajo ciertas condiciones, pueden expresar bajos niveles de MHC de clase II junto con moléculas coestimuladoras, que les da la capacidad de presentar el antígeno a linfocitos T CD4⁺.²³ Ciertamente, diferentes estudios han mostrado que los basófilos podrían tener interacciones de corta duración con los linfocitos dentro de ganglios linfáticos potenciando la polarización hacia la respuesta T_H2 con una liberación rápida de IL-4 durante infecciones por helmintos y frente a algunos antígenos proalérgicos.^{24,25} Por otro lado, los mastocitos modularían la respuesta adaptativa tipo 2 por diferentes vías ya que aunque se ha visto que expresan el MHC de clase II y moléculas coestimuladoras, no existe evidencia de que sean células presentadoras de antígeno (APC) y activen linfocitos T CD4⁺ *in vivo*.²⁶ Sin embargo, al parecer son importantes en el reclutamiento de células dendríticas y promover su diferenciación hacia promotoras de la respuesta T_H2. Curiosamente ratones con deficiente liberación de IL-25, IL-33 y TSLP que presentan una deficiencia de mastocitos, o bloqueando la degranulación de estos últimos con cromolina de sodio, mostraron una respuesta T_H2 reducida en respuesta a infecciones gastrointestinales con helmintos.²⁷

Tanto mastocitos como basófilos en el humano han demostrado inducir directamente el cambio de recombinación de clase de las inmunoglobulinas hacia IgE en células B *in vitro* debido a que expresan del ligando de CD40 (CD40L), sin embargo esto no excluye que también estas células puedan inducir localmente el cambio de clase a IgE en tejidos de la mucosa.

ACCIONES DE PROTECCIÓN CONTRA PATÓGENOS

Los mastocitos han demostrado tener funciones protectoras contra bacterias, virus, hongos y parásitos demostrando una amplia variedad de acciones inmunes.⁷ Estas células potencian la respuesta inmune incrementando el reclutamiento de células específicas contra el patógeno y activando diferentes tipos de células inmunes como macrófagos, eosinófilos y linfocitos que eliminan las bacterias, hongos o células infectadas por virus;⁷ sin embargo, en las respuestas contra helmintos o insectos hematófagos como garrapatas o chinches, los mastocitos y basófilos activan una respuesta especial debido a que los antígenos no se pueden eliminar con fagocitosis o con una respuesta citotóxica directa. Como estos patógenos interactúan con las barreras inmunes innatas, como la piel o mucosas causando mucho daño tisular, el sistema inmune usa a la respuesta inmune T_H2 modulada por basófilos y mastocitos a diferentes niveles de acción.

En la respuesta contra helmintos, el sistema inmune intenta crear un ambiente inhabitable en el lumen intestinal de manera que los parásitos sean expulsados del cuerpo, o el sistema inmune aísla el tejido infectado con parásitos formando granulomas que estén separados del tejido sano. En estos procesos, IL-4 e IL-3 parecen ser cruciales en todo momento. Ambas citocinas inducen la expresión de un set de genes dependientes de la molécula de señalización STAT6, la cual lidera la producción de IgE e IgG1, la secreción de proteínas similares a la quitinasa, moléculas similares a la resistina (RELM α y β) y el factor trébol intestinal 2; promueve la activación del músculo liso, la producción de moco por las células en copa intestinales, la disposición de colágeno, la diferenciación alternativa de macrófagos activados (AAM) y el mayor recambio del epitelio intestinal.²⁸ De esta manera, los basófilos y mastocitos podrían contribuir a la protección contra estos patógenos en fases iniciales liberando IL-3 e IL-4 en respuesta a factores del parásito como proteasas o en respuesta a moléculas del tejido dañado como anafilotoxinas y citocinas (IL-18, IL-33, TSLP, IL-3). En estadios posteriores de la infección o en infecciones secundarias, los anticuerpos específicos contra helmintos serían los activadores de estas células. Ciertamente, en modelos murinos se ha observado la expulsión de nemátodos luego de 10 días de infección, donde la expresión de células T CD4⁺, la producción de IL-25 e IL-33 de los tejidos, la producción de IL-13 por las ILC2 y la activación de STAT6 en células epiteliales son los procesos más importantes.²⁹ La acción de eosinófilos, basófilos y células B no mostraron ser indispensables, desde que ratones deficientes para mastocitos solo mostraron una respuesta algo más retardada en la expulsión de los nemátodos.³⁰ Durante la infección secundaria, la expulsión ocurrió dentro de los cinco días y funcionó independientemente de mastocitos y linfocitos T CD4⁺, pero esta respuesta fue disminuida en ratones a los que se les depletó los basófilos.^{27,31} De manera interesante, un estudio mostró que la producción de IL-4 o IL-3 por basófilos contribuye a la expulsión de los nemátodos durante la infección primaria cuando ambas citocinas no pueden ser producidas por las células T, pero si estas últimas las producen los basófilos pasan a ser redundantes, como se sugirió más arriba.²⁴ La cimasa mMCP1 derivada de mastocitos fue requerida para la disposición de las larvas de *Trichinella spiralis* en los tejidos y la expulsión de los gusanos adultos de una manera eficaz, mientras que no fue importante para la expulsión de *Nippostrongylus brasiliensis*,³² lo que indica diferentes tipos de respuesta inmune innata guiada por factores aun no bien determinados. Adicionalmente, la proliferación de helmintos parece ser inversamente proporcional a la presencia de mastocitos.³³

Por otro lado, los huevos del trematodo *Schistosoma mansoni*, que son depositados en pulmones e hígado, inducen una respuesta inmune T_H2 muy fuerte donde la diferenciación alternativa de macrófagos activados dependiente de IL-4 e IL-13 es esencial para limitar la patología luego de la infección.³⁴ Estos macrófagos son parte de los granulomas que se forman alrededor de estos huevos y de larvas de otros helmintos evitando mayor daño tisular.²⁸ De manera importante, en estas infecciones parece ser que IgE es la iniciadora de la activación de mastocitos y basófilos para que inicien la liberación de IL-4 e IL-13,³⁵ aunque algunos estudios sugieren la presencia de un superantígeno en los huevos de *S. mansoni* que pueden activar los mastocitos y basófilos de manera independiente a IgE usando su receptor FcεRI.³⁶ Además, aunque se ha visto la contribución de los mastocitos en la respuesta primaria a este trematodo, después de una reinfección con el parásito irradiado la respuesta inmune no requirió su presencia.³⁷ El rol de los basófilos aún no ha sido determinado.

En el caso de ectoparásitos hematófagos como las garrapatas que pueden transmitir una serie de enfermedades infecciosas como la encefalitis viral y la enfermedad de Lyme, y que permanecen adheridos activamente a la piel de sus víctimas con partes de su aparato bucal por varios días antes de despegarse; la respuesta inmune puede llegar a conferir resistencia a una segunda infestación. Esta resistencia consiste en limitar el daño tisular, y muchas veces impedir que los agentes infecciosos del ectoparásito puedan ingresar al huésped. Estudios en cobayos demostraron que esta resistencia puede ser conferida por transferencia del suero o linfocitos del animal infestado.³⁸ Algunos basófilos y muy pocos eosinófilos fueron reclutados a la dermis y epidermis del sitio de la garrapata una semana después de la infestación primaria. Durante la segunda infestación gran cantidad de eosinófilos y basófilos infiltraron la dermis y solamente los segundos se encontraron en la epidermis.³⁹ En estudios con depleción de basófilos, las garrapatas lograron mejor alimentación y hubo poco infiltrado de eosinófilos alrededor de los aparatos bucales del insecto indicando que son requeridos para la resistencia a estos ectoparásitos en los cobayos.⁴⁰ En el caso de ratones, la inmunidad contra algunos tipos de garrapatas parece depender de los mastocitos y anticuerpos específicos contra garrapatas, lo que indica que la resistencia podría ser conferida por la activación de mastocitos mediada por receptores de la fracción constante de las inmunoglobulinas (FcR); sin embargo, esta activación parece depender de los FcR presentes en otras células y no tanto de los mastocitos,⁴¹ serían directamente activados por las inmunoglobulinas (Ig). Curiosamente los basófilos mostraron estar reclutados

alrededor del aparato bucal de la garrapata durante la segunda infestación, perdiéndose la resistencia si son depletados experimentalmente.⁴¹ Parece probable que la expresión de FcεRI o el receptor de baja afinidad para IgG (FcγRIIIA) en los basófilos es crucial para la resistencia, ya que su transferencia desde un animal infestado a uno sano es suficiente para conferirle protección y más aún para proteger al hospedero de la transmisión de agentes infecciosos como es el caso de *Borrelia burgdorferi*.⁴²

ACCIONES PATOLÓGICAS DE MASTOCITOS Y BASÓFILOS

Los mastocitos y basófilos se han visto involucrados en diversas patologías donde la respuesta inmune T_H2 se encuentra exacerbada, ya sea porque el antígeno es difícil de eliminar, es generalmente extracelular, o por cualidades del antígeno que lo hacen 'alergénico' debido a determinantes antigénicos con estructuras especiales.⁴³ A continuación se describe el papel de mastocitos y basófilos en algunas de las patologías más frecuentes:

Anafilaxia

Clásicamente, esta reacción alérgica sistémica en respuesta a venenos, drogas y alérgenos alimenticios, ha sido atribuida a un entrecruzamiento de IgE en la superficie de los mastocitos con la subsecuente liberación de histamina y sustancias vasoactivas. Sin embargo, en ratones deficientes de mastocitos o deficientes de IgE, también se ha observado anafilaxis, demostrando al menos en ratones, que hay vías independientes para su generación.⁴⁴ Una vía alterna propuesta en modelos murinos fue el entrecruzamiento de IgG₁ al receptor FcγRIIIA en basófilos, lo que ocasionaba la liberación del factor activador de plaquetas (PAF) que es un potente lípido vasoactivo.⁴⁵ En ratones donde se les eliminó los basófilos mostraron que la anafilaxia siguió dependiente de IgE e IgG₁ sin necesidad de estas células, sugiriendo que los basófilos tampoco eran esenciales.⁴⁶ Reportes posteriores sugieren que los neutrófilos⁴⁷ y fagocitos⁴⁸ juegan roles durante el entrecruzamiento de IgG y liberación del PAF iniciando y manteniendo la respuesta anafiláctica tanto en ratones como en humanos, lo que desmerita la posible acción de los basófilos; sin embargo, la importancia de estas células en el humano todavía debe ser más estudiada.

Asma alérgico

El asma alérgico es caracterizado por una hiperreactividad de las vías aéreas, producción de moco, eosinofilia y broncoconstricción que puede hacerse permanente debida

a la fibrosis en las vías aéreas. De manera importante IL-4 e IL-13 tienen un rol central en la patogénesis de la enfermedad, pero aparentemente los basófilos tampoco tendrían un rol preponderante desde que en modelos murinos estimulados con antígenos alérgicos la respuesta fue mediada por un grupo de células dendríticas que expresaban FcεRI que promovían la polarización TH2 y reclutamiento de eosinófilos, y donde la depleción de basófilos no alteró significativamente el resultado.^{49,50} En humanos, los basófilos sí parecen tener un rol importante en las fases tardías de la respuesta asmática, ya que han sido encontrados en las vías aéreas de pacientes que fallecieron con asma fatal.⁵¹ También, basófilos, eosinófilos y linfocitos se encontraron incrementados en los lavados bronquioalveolares (BAL) de pacientes 19 horas después de haber sido sometidos a un desafío antigénico segmentario. Por otro lado, los mastocitos parecen ser importantes contribuidores de la respuesta alérgica dependiendo del modelo murino que se utilice. Ciertamente, en modelos donde se omiten adyuvantes fuertes o donde se usan bajas cantidades de antígeno para la sensibilización, los mastocitos ejercen un rol preponderante incrementando la respuesta inflamatoria.²⁶ Contradictoriamente, ratones deficientes de la cimasa mMCP4 mostraron mayor daño tisular e hiperreactividad inducida por el antígeno OVA que los no deficientes, indicando que los mastocitos también podrían estar limitando la respuesta inflamatoria en este modelo.⁵²

Hipersensibilidad en la piel

Las reacciones de hipersensibilidad de la piel pueden ser agrupadas en aquellos trastornos asociados a IgE, como son la dermatitis atópica, urticaria y la inflamación alérgica crónica dependiente de IgE, y aquellos donde los cuadros patológicos están asociados a las respuestas mediadas por linfocitos T contra alérgenos de contacto, los cuales lideran un subgrupo de la hipersensibilidad de tipo retardado (DTH) denominado 'respuestas de hipersensibilidad de contacto' (CHS).

Los basófilos han sido encontrados en lesiones de pacientes con dermatitis atópica, prurigo, urticaria y pénfigo, pero fueron ausentes en la biopsia de pacientes con psoriasis o lupus.⁵³ En modelos murinos de dermatitis atópica los basófilos son reclutados a la piel durante el desarrollo de la enfermedad pero este proceso es bloqueado si se inyectan anticuerpos contra el TSLP, lo que lleva a que el rol de estas células requiere ser determinado.¹⁷ En el ratón, los basófilos son esenciales para la inflamación crónica mediada por IgE, así como para las repuestas de fase tardía que llevan a daño vascular y para el reclutamiento de células

inflamatorias a la piel;⁵⁴ mientras que los mastocitos son mediadores de la inflamación temprana mediada por IgE en la piel, y aparentemente son importantes para las respuestas CHS frente a antígenos como dinitrofluoro-benceno y fluoresceína,⁵⁵ aunque su rol en este tipo de respuesta permanece algo contradictorio.

Autoinmunidad

Varios reportes han mostrado a los mastocitos como agentes participantes en respuestas contra autoantígenos.⁵⁶ En el modelo murino de encefalitis autoinmune experimental (EAE) que modela la esclerosis múltiple usando un fragmento de la glicoproteína mielina-oligodendrocito (MOG₃₃₋₅₅) como antígeno, se han encontrado resultados conflictivos mostrando a los mastocitos como potenciadores, reductores o incluso prescindibles en la respuesta inflamatoria de la enfermedad,⁵⁷⁻⁵⁹ a pesar de usar el mismo modelo animal en tres estudios diferentes. Dicho modelo consiste en la anulación del gen *Kit* lo cual conlleva a una incapacidad de la generación de mastocitos. Estos hechos llevan a evaluar la importancia de otros factores adicionales y quizá usar otro tipo de modelo murino deficiente de mastocitos para poder determinar el papel de estas células en la enfermedad. Por otro lado, en la artritis reumatoide, donde hay una inflamación crónica contra las articulaciones, los mastocitos han mostrado cierta participación importante. En el modelo murino K/BxN, donde hay artritis debida a la presencia de autoanticuerpos contra la isomerasa de glucosa-6-fosfato, se puede transferir la enfermedad a ratones nativos pero no a ratones deficientes de mastocitos, corroborando la participación de estas células en la patogénesis.⁶⁰ Pacientes con artritis reumatoide quienes tienen niveles elevados de anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA) frecuentemente presentan cuadros más severos de la enfermedad, y curiosamente si estos anticuerpos son de tipo IgE la activación de basófilos y mastocitos está correlacionada positivamente a la patogénesis.^{61,62} Contradictoriamente, en el modelo murino K/BxN la liberación de IL-4 de los basófilos mostró disminuir la inflamación en la enfermedad.⁶³ En el caso del lupus eritematoso sistémico (SLE), niveles de IgE autoreactiva y basófilos activados han sido asociados a una enfermedad más severa.⁶⁴ De manera importante, la depleción de basófilos preservó la función renal en un modelo murino, indicando que estas células podrían estar participando en la nefritis lúpica debido a que mediarían el incremento de producción de autoanticuerpos.⁶⁴

Resumiendo, los mastocitos serían los mayores efectores para la anafilaxis mediada por IgE, mientras que los monocitos, neutrófilos y basófilos contribuirían a la

anafilaxis mediada por IgG₁. Las fases tardías alérgicas en el pulmón y la piel estarían promovidas por el reclutamiento de basófilos, mientras que la respuesta temprana estaría dominada por mastocitos. No habría una función primordial de mastocitos en la encefalitis autoinmune experimental ni en la artritis del modelo murino K/BxN, mientras que los basófilos parecerían tener un rol protector. Contradictoriamente, en SLE los basófilos estarían relacionados a mayor severidad de la enfermedad, lo que indica que los basófilos disminuirían enfermedades autoinmunes lideradas por TH1 y/o TH17 al producir IL-4, mientras que potenciarían estados patológicos relacionados a la respuesta autoinmune mediada por TH2, como el SLE, donde se incrementan niveles de IgE.

CONCLUSIONES

Aunque el linaje en basófilos y mastocitos no ha sido bien determinado en humanos, estas células son diferentes y comparten funciones comunes. Estas diferencias entre ellas parecen ser una necesidad evolutiva para la búsqueda de una especialización funcional en diferentes tejidos. Ambas células son mayormente efectoras en la respuesta inmune y pueden cooperar en conjunto contra infecciones e infestaciones a diferentes niveles de acción. Tanto mastocitos como basófilos tienen nuevas funciones que se están descubriendo gracias a nuevos modelos murinos que permiten su estudio, sin embargo su correlación con el humano todavía requiere mayor esfuerzo y estudio. Estas células también median daño en enfermedades autoinmunes y otros estados patológicos, sin embargo sus roles en todos ellos permanecen discutidos y contradictorios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Migalovich-Sheikhet H, Friedman S, Mankuta D, Levi-Schaffer, F. Novel identified receptors on mast cells. *Front Immunol.* 2012;3:238.
- Schneider E, Thieblemont N, De Moraes ML, Dy M. Basophils: new players in the cytokine network. *Eur Cytokine Netw.* 2010;21(3):142-53.
- Giffillan AM, Beaven MA. Regulation of mast cell responses in health and disease. 2011;31:475-530.
- Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada, T. Nonredundant Roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:45-69.
- Lichtenstein LM, Bochner BS. The role of basophils in asthma. *Ann NY Acad Sci.* 1991;629:48-61.
- Siracusa MC, Comeau MR, Artis, D. New insights into basophil biology: initiators, regulators, and effectors of type 2 inflammation. *Ann NY Acad Sci.* 2011;1217:166-177.
- Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nature Rev Immunol.* 2010;10:440-452.
- de Barros CM, et al. The hemolymph of the Ascidian *Styela plicata* (Chordata-Tunicata) contains heparin inside basophil-like cells and a unique sulfated galactoglucan in the plasma. *J Biol Chem.* 2007;282:1615-1626.
- Voehringer, D. Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nature Reviews Immunology* 13, 362-375 (2013).
- Iwasaki H, et al. The order of expression of transcription factors directs hierarchical specification of hematopoietic lineages. *Genes & Development.* 2006;20:3010-3021.
- Franco CB, Chen CC, Drukker M, Weissman IL, Galli SJ. Distinguishing mast cell and granulocyte differentiation at the single-cell level. *Cell Stem Cell.* 2010;6:361-368
- Ohnmacht C, Voehringer D. Basophil effector function and homeostasis during helminth infection. *Blood.* 2009;113:2816-2825.
- Ohmori K, et al. IL-3 induces basophil expansion in vivo by directing granulocyte-monocyte progenitors to differentiate into basophil lineage-restricted progenitors in the bone marrow and by increasing the number of basophil/mast cell progenitors in the spleen. *J Immunol.* 2009;182:2835-2841.
- Mukai K, et al. Critical role of PI-Runx1 in mouse basophil development. *Blood.* 2012;120:76-85.
- Kitamura Y, Hatanaka K, Murakami M, Shibata H. Presence of mast cell precursors in peripheral blood of mice demonstrated by parabiosis. *Blood.* 1979;53:1085-1088.
- Li L, et al. Identification of basophilic cells that express mast cell granule proteases in the peripheral blood of asthma, allergy, and drug-reactive patients. *J Immunol.* 1998;161:5079-5086.
- Siracusa MC, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature.* 2011;477:229-233.
- Kim S, et al. Cutting edge: basophils are transiently recruited into the draining lymph nodes during helminth infection via IL-3, but infection-induced Th2 immunity can develop without basophil lymph node recruitment or IL-3. *J Immunol.* 2010;184:1143-1147.
- Lantz CS, et al. Role for interleukin-3 in mast-cell and basophil development and in immunity to parasites. *Nature.* 1998;392:90-93.
- Asai K, et al. Regulation of mast cell survival by IgE. *Immunity.* 2001;14:791-800.
- Hill DA, Siracusa MC, Abt MC, Kim BS, Kobuley D, Kubo M, Kambayashi T, Larosa DF, Renner ED, Orange JS, Bushman FD, Artis D. Commensal bacteria-derived signals regulate basophil hematopoiesis and allergic inflammation. *Nat Med.* 2012;18:538-546.
- Herbst T, et al. Antibodies and IL-3 support helminth-induced basophil expansion. *Proc Nat Acad Sci.* 2012;109:14954-14959.
- Fox CC, et al. Rat peritoneal mast cells present antigen to a PPD-specific T cell line. *Cell Immunol.* 1994;158:253-264.
- Sullivan, B.M. et al. Genetic analysis of basophil function in vivo. *Nature Immunol.* 12, 527-535 (2011).
- Khodoun MV, et al. Basophils initiate IL-4 production during a memory T-dependent response. *J Exp Med.* 2004;200:857-870.
- Galli SJ, et al. Mast cells in the development of adaptive immune responses. *Nature Immunol.* 2005;6:135-142.
- Hepworth MR, et al. Mast cells orchestrate type 2 immunity to helminths through regulation of tissue-derived cytokines. *Proc Nat Acad Sci.* 2012;109:6644-6649.
- Anthony RM, et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat Rev Immunol.* 2007;7:975-987.
- Neill DR, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature Immunol.* 2010;464:1367-1370.
- Crowle PK, Reed ND. Rejection of the intestinal parasite *Nippostrongylus brasiliensis* by mast cell-deficient W/W^v anemic mice. *Infect Immun.* 1981;33:54-58.
- Ohnmacht C, Voehringer D. Basophils protect against reinfection with hookworms independently of mast cells and memory Th2 cells. *J Immunol.* 2010;184:344-350.
- Knight PA, et al. Delayed expulsion of the nematode *trichinella spiralis* in mice lacking the mucosal mast cell-specific granule chymase, mouse mast cell protease-1. *J Exp Med.* 2000;192:1849-1856.
- Hashimoto K, et al. Immunity-mediated regulation of fecundity in the nematode *Heligmosomoides polygyrus* - the potential role of mast cells. *Parasitology.* 2010;137:881-887.
- Herbert DBR, et al. Alternative macrophage activation is essential for survival during schistosomiasis and downmodulates T helper 1 responses and immunopathology. *Immunity.* 2004;20:623-635.
- King CL, et al. Mice with a targeted deletion of the IgE gene have increased worm burdens and reduced granulomatous inflammation following primary infection with *Schistosoma mansoni*. *J Immunol.* 1997;158:294-300.
- Schramm G, et al. Cutting Edge: IPSE/alpha-1, a Glycoprotein from *Schistosoma mansoni* eggs, induces IgE-dependent, antigen-independent IL-4 production by murine basophils in vivo. *J Immunol.* 2007;178:6023-6027.
- Sher A, et al. Mechanisms of protective immunity against *Schistosoma mansoni* infection in mice vaccinated with irradiated cercariae. IV. Analysis of the role of IgE antibodies and mast cells. *J Immunol.* 1983;131:1460-5.
- Brown SJ, Askenase PW. Cutaneous basophil responses and immune

- resistance of guinea pigs to ticks: passive transfer with peritoneal exudate cells or serum. *J Immunol.* 1981;127:2163-7.
39. Allen J. Tick resistance: basophils in skin reactions of resistant guinea pigs. *Int. J Parasitol.* 1973;3:195-200.
 40. Brown SJ, et al. Ablation of immunity to *Amblyomma americanum* by anti-basophil serum: cooperation between basophils and eosinophils in expression of immunity to ectoparasites (ticks) in guinea pigs. *J Immunol.* 1982;129:790-6.
 41. Wada T, et al. Selective ablation of basophils in mice reveals their nonredundant role in acquired immunity against ticks. *J Clin Invest.* 2010;120:2867-2875.
 42. Wikel SK, et al. Infestation with pathogen-free nymphs of the tick *Ixodes scapularis* induces host resistance to transmission of *Borrelia burgdorferi* by ticks. *Infect Immun.* 1997;65:335-8.
 43. Zafred D, et al. Crystal structure and immunologic characterization of the major grass pollen allergen Phl p 4. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132:696-703.
 44. Jacoby W, et al. Anaphylaxis in mast cell-deficient mice. *J Invest Dermatol.* 1984;83:302-304.
 45. Tsujimura Y, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity.* 2008;28:581-589.
 46. Ohnmacht, C. et al. Basophils orchestrate chronic allergic dermatitis and protective immunity against helminths. *Immunity.* 2010;33:364-374.
 47. Jonsson F et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *The Journal of Clinical Investigation* 121, 1484-1496 (2011).
 48. Khodoun, M. et al. Peanuts can contribute to anaphylactic shock by activating complement. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:342-351.
 49. Sawaguchi M, et al. Role of mast cells and basophils in IgE responses and in allergic airway hyperresponsiveness. *J Immunol.* 2012;188:1809-1818.
 50. Hammad H, et al. Inflammatory dendritic cells -not basophils- are necessary and sufficient for induction of Th2 immunity to inhaled house dust mite allergen. *J Exp Med.* 2010;207:2097-2111.
 51. Kopley CL, et al. Immunohistochemical detection of human basophils in postmortem cases of fatal asthma. *Am J Resp Crit Care Med.* 2001;164, 1053-1058.
 52. Waern I, et al. Mouse mast cell protease 4 is the major chymase in murine airways and has a protective role in allergic airway inflammation. *J Immunol.* 2009;183:6369-6376.
 53. Ito Y, et al. Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases. *Allergy.* 2011;66:1107-1113.
 54. Mukai K, et al. Basophils play a critical role in the development of ige-mediated chronic allergic inflammation independently of T Cells And Mast Cells. *Immunity.* 2005;23:191-202.
 55. Dudeck A, et al. Mast cells are key promoters of contact allergy that mediate the adjuvant effects of haptens. *Immunity.* 2011;34:973-984.
 56. Benoist C, Mathis D. Mast cells in autoimmune disease. *Nature Immunol.* 2002;4:875-878.
 57. Secor VH, et al. Mast cells are essential for early onset and severe disease in a murine model of multiple sclerosis. *J Exp Med.* 2000;191:813-822.
 58. Li H, et al. Kit (W-sh) mice develop earlier and more severe experimental autoimmune encephalomyelitis due to absence of immune suppression. *J Immunol.* 2011;187:274-282.
 59. Bennett JL, et al. Bone marrow-derived mast cells accumulate in the central nervous system during inflammation but are dispensable for experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis. *J Immunol.* 2009;182:5507-5514.
 60. Lee DM, et al. Mast cells: a cellular link between autoantibodies and inflammatory arthritis. *Science.* 2002;297:1689-1692.
 61. Zhou JS, et al. Mast cell deficiency in Kit^{W-sh} mice does not impair antibody-mediated arthritis. *J Exp Med.* 2007;204:2797-2802.
 62. Schuerwegh AJM, et al. Evidence for a functional role of IgE anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis. *Proc Nat Acad Sci.* 2010;107:2586-2591.
 63. Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch JV. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel TH2 pathway. *Nature.* 2011;475, 110-113.
 64. Charles N, Hardwick D, Daugas E, Illei GG, Rivera J. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med.* 2010;16:701-707.