

LA ALERGIA COMO ENFERMEDAD EN EL HUMANO¹

I

BASES MOLECULARES Y BIOQUÍMICAS DE LA ALERGIA

DR. LIBRADO ORTIZ-ORTIZ²

LAS REACCIONES de tipo alérgico, han sido clasificadas en dos grupos: uno, el responsable de la reacción alérgica de tipo inmediato; el mecanismo de la cual es mediado por anticuerpos circulantes, de manera que se conoce con más detalle que la segunda, conocida como reacción de tipo tardío asociado con células. Actualmente, esta clasificación está basada en la capacidad del suero de individuos o animales sensibilizados a transferir o no la sensibilidad en sujetos "sanos".

La palabra reagina ha sido usada para describir aquellos anticuerpos sensibilizantes de la piel, de producción espontánea, conocidos ya desde hace más de 40 años en el suero de pacientes alérgicos.¹

Actualmente y mediante el estudio estructural de las globulinas, se sabe

que están compuestas por dos clases de cadenas polipeptídicas conocidas como pesadas y ligeras, de las cuales las primeras son específicas para cada clase y subclase particular de globulina.² Las propiedades inmunológicas de los anticuerpos, tales como la inducción de reacciones anafilácticas en el cobayo y la fijación de complemento, están relacionadas a la estructura de las cadenas pesadas. Precisamente y basados en estas características inmunológicas, se pensó que los anticuerpos reagínicos tuvieran cadenas muy particulares y que por lo tanto formarían un grupo diferente. Estudios posteriores llegaron a la identificación de una nueva inmunoglobulina denominada IgE la que sería responsable de la actividad reagínica.

Entre estas características peculiares de las IgE mencionadas anteriormente, encontramos la propiedad que tienen de sensibilizar la piel de primates. Su caracterización química se ha dificultado

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 9 de abril de 1969.

² Departamento de Ecología Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

tado debido a la pequeña cantidad existente en el suero, que es de 0.1 a 0.7 $\mu\text{g}/\text{ml}^3$. Sin embargo, los resultados obtenidos por inmunodifusión, indican que la IgE no posee los determinantes antigénicos de las cadenas pesadas α , μ , γ y δ de las otras inmunoglobulinas. Estos resultados fueron apoyados por el hallazgo de una proteína en un mieloma tipo E,⁴ cuya proteína fue usada para inmunizar animales de experimentación. El antisuero contra el mieloma E y en particular contra la fracción Fc que es específica para cada globulina, dio reacción positiva contra la IgE y una reacción de identidad con la anti-IgE obtenida contra la reagina. Estos resultados indicaron que los determinantes antigénicos de la IgE estaban probablemente presentes en la porción Fc de las moléculas de la inmunoglobulina E.

Otra característica muy interesante de la IgE es su contenido en metionina y mitad cistina en las cadenas ligeras y pesadas,⁵ esta estructura puede estar relacionada a las propiedades biológicas peculiares de los anticuerpos IgE. En efecto, aunque estas inmunoglobulinas son inactivadas por reducción y alquilación con mercaptoetanol (ME) al 0.1 M, ellas todavía mantienen su afinidad por la piel, aunque en menor grado que la forma no reducida. Sin embargo, ME a una concentración 0.01 M no altera la actividad sensibilizante de la piel. Por otra parte, su propiedad de combinarse con el antígeno es disminuida en solo una tercera parte con el tratamiento anterior, sugiriendo que éste afecte dos diferentes porciones de la

molécula, específicamente, el sitio de combinación del anticuerpo y el sitio de fijación a la piel.

Se sabe por estudios realizados con IgG de conejo,⁶ que la porción responsable de la fijación al tejido es la Fc. En base a esto, se ha especulado que los enlaces disulfuro existentes en la porción Fc de la IgE son esenciales en el mantenimiento de su estructura, debido a que la reducción con ME disminuye su afinidad. Es interesante mencionar a este punto, los enlaces intradisulfuro en las cadenas pesadas y la presencia de un solo enlace interdisulfuro entre las mismas en la porción Fd. Mientras que el enlace interdisulfuro puede ser roto por ME al 0.01 M en el caso de la IgG de conejo,⁷ esta misma concentración no afectó la actividad sensibilizante del anticuerpo IgE, indicando que los enlaces intradisulfuro son susceptibles a la reducción con ME al 0.01 M y que la degradación de estos enlaces en las moléculas IgE pueden ser responsables de la disminución en su afinidad por los tejidos.⁸

Una de las características más prominentes de las reaginas es su capacidad para sensibilizar células autólogas u homólogas dando como resultado la liberación de compuestos vasoactivos. Esto ha permitido estudiar la interacción de las reaginas humanas en sistemas *in vitro*.⁹ Así, se ha observado un aumento de las reaginas en individuos alérgicos a la ambrosía durante su periodo de polinación. También se ha observado una disminución en la respuesta inmune durante la misma época en aquellos individuos inmunizados con el polen parenteralmente.

Diversos factores han sido estudiados en el mecanismo de liberación de histamina en la anafilaxia celular. Así, se han demostrado los efectos pronunciados de la temperatura en la reacción anafiláctica, tales como la inhibición de la reacción de Schultz y Dale cuando la musculatura lisa sensibilizada ha sido calentada a 45°C durante 5 minutos; sin embargo, esta misma preparación es capaz de responder al estímulo de la histamina. El componente que se está destruyendo de acuerdo con Schild,¹⁰ no es complemento, el cual requiere temperaturas de 54 a 56°C para ser inactivado. A baja temperatura, la reacción anafiláctica no es inactivada pero es inhibida irreversiblemente.

Usando la competición de substratos¹¹ o los inhibidores organicofosforados,¹² fue posible establecer que la liberación de histamina inducida por el antígeno en el pulmón de cobayo sensibilizado requería de una estearasa diferente de la estearasa C_{1a} del complemento.

En este mecanismo de liberación de histamina se requieren compuestos ricos en energía tales como el ATP. Las células cebadas de cobayo y rata son capaces de usar ATP proporcionado tanto del ciclo oxidativo como del ATP del ciclo glicolítico si se adiciona glucosa. En cambio, los leucocitos humanos parecen requerir solamente del metabolismo glicolítico.¹⁰

Se ha reportado la inhibición de histamina anafiláctica con reactivos como el iodoacetato, la N-etilmaleimida y el paracloromercuribenzoato.¹³ El mecanismo de acción de estas sustancias ha

sido asumido a la inhibición de la enzima 3-fosfoglicer aldehído dehidrogenasa y la cual es esencial para la glicolisis en el ciclo de Embden Meyerhof y que además cataliza la reacción que lleva a la formación de ATP, sugiriendo la posibilidad que la liberación de histamina requiere energía derivada de la degradación glicolítica de la glucosa. La otra posibilidad es la de inhibir una enzima proteolítica intracelular necesaria en la liberación de histamina anafiláctica. Algunos informes sugieren la participación de catepsinas en el mecanismo anafilático, las cuales son inhibidas por estos reactivos.¹⁴ Podemos finalizar diciendo que la liberación de la histamina anafiláctica es un proceso que requiere energía y en el cual el ciclo glicolítico tiene un papel preponderante.

REFERENCIAS

1. Prausnitz, C. y Küstner, H.: *Studien über die Ueberempfindlichkeit*. Zentralbl. Bakt., 86: 160, 1921.
2. Cohen, S. y Milstein, C.: *Structure of antibody molecules*. Nature, 214: 449, 1967.
3. Johansson, S. G. O.; Bennich, H. y Wide, L.: *A new class of immunoglobulin in human serum*. Immunology, 14: 265, 1968.
4. Johansson, S. G. O. y Bennich, H.: *Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin*. Immunology, 13: 381, 1967.
5. Bennich, H. y Johansson, S. G. O.: *Studies on a new class of human immunoglobulin. II. Chemical and physical properties*. Nobel Symposium III.
6. Kabat, E. A.: *Structural concepts in immunology and immunochemistry*. Ed. Holt, Rinehart & Winston. New York, 1968. p. 162.
7. Hong, R. y Nisonoff, A.: *Relative labilities of the two types of interchain disulfide bond of rabbit αG immunoglobulin*. J. Biol. Chem., 240: 3883, 1965.
8. Ishizaka, K. e Ishizaka, T.: *Human*

- reaginic antibodies and immunoglobulin E.* *J. Allergy*, 42:, 1968.
9. Middleton, E.: *In vitro passive transfer of atopic hypersensitivity.* *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 104: 245, 1960.
 10. Schild, H. O.: *Mechanism of anaphylactic histamine release.* *En: Biochemistry of the Acute Allergic Reaction.* Ed. Austen, K. F. & Becker, E. C., Oxford, Blackwell, 1968.
 11. Austen, K. F. y Brocklehurst, W. E.: *Anaphylaxis in chopped guinea pig lung. I. Effect of peptidase substrates and inhibitors.* *J. Exp. Med.*, 113: 521, 1961.
 12. Becker, E. L. y Austen, K. F.: *A comparison of the specificity of inhibition by phosphonate esters of the first component of complement on the antigen-induced release of histamine from guinea pig lung.* *J. Exp. Med.*, 120: 491, 1964.
 13. Edman, K. P., Mongar, J. L. y Schild, H. O.: *The role of -SH and S-S groups and oxygen in the anaphylactic reaction of chopped guinea pig lung.* *J. Physiol.*, 170: 124, 1964.
 14. Hayashi, T.; Tokuda, A. y Udaka, K.: *Biochemical study of cellular antigen-antibody reaction in tissue culture. I. Activation and release of a protease.* *J. Exp. Med.*, 112: 237, 1960.

II

ESTUDIOS SOBRE LA ATOPIA EN MEXICO: LOS GRUPOS ERITROCITARIOS Y EL SEROLOGICO G_m (1) EN LA POBLACION NORMAL Y EN LA ATOPICA¹

DR. MARIO SALAZAR-MALLÉN,^{2, 3} Q.B.P. MA. EUGENIA AMEZCUA-CHAVARRÍA³
Y DAVID MITRANI-LEVY³

EXISTEN ANTIGUAS observaciones sobre la influencia de la raza sobre la aptitud de reaccionar específicamente. En el caso del animal fue Landsteiner quien con sus colaboradores llamó la atención acerca de la desigual predisposición de diferentes cepas de cobayos, a la sensibilización por contacto,¹ tocando posteriormente a Bielschowsky y col.² describir la cepa de ratones NZB/B1 con tendencia a desarrollar manifestaciones de autoinmunidad que East y

col.³ y Dumoto y Dmochwski⁴ han relacionado con la presencia en esos animales de partículas virales, y a Harris y West⁵ verificar en algunas ratas Wistar la tolerancia al dextran y a la clara de huevo, fenómeno que Anker y col.⁶ hicieron extensivo al choque anafiláctico.

En el caso de la especie humana son bien conocidos los estudios confirmatorios de la influencia de la herencia sobre el desarrollo de la alergia, tema recientemente tratado "in extenso" por Kallier y col.⁷ y, en interesantísima monografía, por Leigh y Marley.⁸ Pero en lo que toca a atopia y raza, sólo son de

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 9 de abril de 1969.

² Académico titular.

³ Laboratorio de Investigaciones Inmunológicas. Secretaría de Salubridad y Asistencia.