

IgE: aproximación histórica

José María Olaguibel Rivera

Sección de Alergología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.

A pesar de la elevada prevalencia del asma y, en general, de las enfermedades alérgicas y de la existencia de buenas descripciones clínicas de estos procesos desde la Antigüedad, no ha sido hasta mediados del pasado siglo xx cuando se ha empezado a vislumbrar su patofisiología. El descubrimiento de la inmunoglobulina de clase E por el matrimonio Ishizaka representó un paso de gigante en el conocimiento, no sólo de los mecanismos patofisiológicos, sino también en el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades.

Palabras clave: Alergia. Anafilaxia. Asma. Inmunoglobulina. IgE.

Historia antigua

Las enfermedades alérgicas son procesos conocidos desde antiguo. El término *asma* ya era utilizado por Hipócrates (377 a. C.), si bien tanto él como Galeno (199 d. C.) tenían una concepción completamente errónea de su patogenia, que fundamentaban en la acumulación en la vía aérea de humores espesos y deslizables procedentes del cerebro¹. En la Edad Media los grandes médicos musulmanes comenzaron a buscar las causas de la enfermedad en algo externo al paciente, y buen ejemplo de ello es lo que algunos consideran la primera descripción de la rinitis alérgica estacional, realizada por el médico árabe de origen persa Rhazés (865-932), que titula una de sus obras *Disertación sobre la causa del coriza que ocurre en primavera, cuando las rosas liberan su perfume*². Con respecto al asma, el gran médico cordobés de origen judío Maimónides (Moshe ben Maimón, Córdoba 1135-Fustat 1204) describe un gran tratado sobre la enfermedad, al que se puede considerar el primer libro de educación del paciente asmático, puesto que fue escrito para el hijo de un noble egipcio que padecía la enfermedad con el fin de ayudarle a comprenderla y tratarla³. El autor no se limitó al tema del asma, sino que, a lo largo de la obra y muy especialmente en el último capítulo, vierte sus opiniones sobre la enfermedad, la medicina y los médicos. Estas reflexiones del autor dan gran interés al texto, en cuanto que revelan su pensamiento en torno a los numerosos aspectos que in-

IgE: a historical approximation

Despite the high prevalence of asthma and of allergic diseases in general, as well as the existence of high-quality clinical descriptions of these processes over the past centuries, the physiopathology of these diseases only began to be understood in the middle of the twentieth century. The Ishizaka's discovery of IgE represented a giant step forward in our knowledge not only of the physiopathological mechanisms of these diseases but also in their diagnosis and treatment.

Key words: Allergy. Anaphylaxis. Asthma. Immunoglobulin. IgE.

tervienen en la práctica médica y ponen de manifiesto la erudición, la inteligencia y la dimensión ética del que fue posiblemente el más grande de los sabios hispano-hebreos.

Historia moderna

La primera descripción moderna de una enfermedad alérgica fue la realizada por Bostock en 1819 de la rinitis estacional. Blackey, en 1863, fue el primero en realizar pruebas cutáneas en escarificación con polen. En 1877, el bacteriólogo alemán Paul Ehrlich describió los mastocitos en el tejido conjuntivo, con sus gránulos de histamina característicos, si bien nunca conoció su verdadera finalidad. Pocos años después, en 1898, Charles Robert Richet realizó sus primeras descripciones de la anafilaxia en experimentos con anémonas marinas, por lo que recibió el Premio Nobel de Medicina en 1913. En 1912, los investigadores catalanes Ramón Turró Darder y Pedro González Juan, en el Laboratorio Municipal de Barcelona, describieron el fenómeno denominado anafilaxia inversa. Trabajando con cobayas, concluyeron que la principal causa de la anafilaxia son las globulinas, mientras que otras sustancias del suero eran secundarias. Comprobaron que la sangre del animal sensibilizado resulta anafilactógena de manera inversa para el animal del que proviene el antígeno⁴.

Los primeros pasos en la inmunología de la IgE

En 1921, el profesor Carl Prausnitz (fig. 1) y su amigo Henz Küstner, trabajando en la Universidad de Breslau, publicaron los primeros experimentos que demues-

Correspondencia: Dr. J.M. Olaguibel Rivera.
Centro de Salud Conde Oliveto.
Pl. de la Paz, s/n. 31002 Pamplona. España.
Correo electrónico: jm.olaguibel.ribero@cfnavarra.es



Fig. 1. El profesor Carl Prausnitz, cuyos experimentos sobre transferencia pasiva de la sensibilización cutánea mediante el suero de un paciente alérgico pusieron las bases para el descubrimiento posterior de la IgE.



Fig. 2. El matrimonio formado por Kimishige Ishizaka y Teruko Ishizaka que, trabajando juntos, descubrieron en 1967 la inmunoglobulina clase E.

tran que el suero contiene un factor capaz de mediar las reacciones alérgicas específicas. La inyección de suero de Küstner, que era alérgico al pescado, en la piel de Prausnitz y la ulterior exposición a antígenos del pescado, inyectados intradérmicamente en la misma zona de la inyección de suero un día más tarde, indujo la clásica respuesta alérgica de la pápula eritematosa. Se denominó a este procedimiento prueba de Prausnitz-Kütsner (PK) y fue utilizado durante años como prueba diagnóstica⁵. Curiosamente, Carl Prausnitz abandonó la universidad en 1933, y 2 años más tarde se trasladó a la isla de Wight (Reino Unido), donde trabajó como médico general hasta su fallecimiento en 1963. En esa isla, un importante grupo de epidemiólogos, encabezado inicialmente por el profesor Hide, ha seguido a una cohorte de niños que ha aportado importantes datos al conocimiento del desarrollo y la prevención del asma y las enfermedades alérgicas⁶⁻⁹.

A pesar de las observaciones de Prausnitz, los científicos de las siguientes 4 décadas se encontraban perplejos ante el hecho de que el suero de los pacientes alérgicos careciera de actividad en las clásicas reacciones inmunitarias *in vitro* de precipitación, aglutinación, fijación del complemento y transferencia cutánea pasiva de anafilaxia al cobaya. Esta peculiar actividad del suero de los pacientes alérgicos fue denominada *reagina atópica* en 1925 por Coca (creador del término atopia para designar la propensión genética a las enfermedades alérgicas) y Grove, quienes describieron que esas reaginas poseían diversas propiedades comunes como, por ejemplo, que se podía inactivarlas por calentamiento a 56 °C durante varias horas o mediante reducción moderada¹⁰. No es hasta comienzos de los años sesenta cuando aparece la

noción de que los anticuerpos de distintas clases de inmunoglobulinas podrían poseer diferentes propiedades biológicas. En 1963, Ovary et al¹¹ demostraron que la fracción 7S de los anticuerpos presentes en suero de cobaya inmunizado capaz de transferir pasivamente la actividad anafiláctica cutánea y sistémica poseía una movilidad electroforética gamma 1, mientras que la fracción que fija a complemento tenía una movilidad electroforética gamma 2. De este y otros experimentos ulteriores se hace aparente la idea de que la fracción sérica portadora de la capacidad de sensibilizar a miembros de la misma especie, o de especies muy relacionadas, difería de la fracción que poseía reactividad en las clásicas pruebas inmunológicas *in vitro*. Este hecho fue un factor de confusión importante para muchos inmunólogos, puesto que, en general, los experimentos sobre anafilaxia sistémica pasiva en cobayas habían mostrado una buena correlación entre la presencia de reactividad anafiláctica y actividad precipitante o aglutinante.

A pesar de que se había demostrado repetidamente que el suero humano era incapaz de sensibilizar pasivamente a cobayas, distintos investigadores observan a mediados de los sesenta que sí es capaz de generar respuestas en experimentos de transferencia pasiva en primates. Consecuentemente, se inició el uso de los términos *homocitotrópico* y *heterocitotrópico*, que se refieren el primero a la capacidad de transferir sensibilización cutánea o anafilaxia a miembros de la misma especie o especies muy ligadas, y el segundo, a los capaces de transferir una reactividad similar a animales inferiores. Se determinó rápidamente que solamente anticuerpos de la clase IgG eran heterocitotrópicos y que no eran reactivos en primates, pero la identidad de la inmunoglobulina

homocitotrópica fue más difícil de establecer. De hecho, algunos estudios de mediados de los sesenta ligan esta actividad a la clase IgA^{5,12}.

El paso de gigante: descubrimiento de la inmunoglobulina E

En 1966, los Ishizaka (fig. 2) aislaron una fracción de suero humano de alérgicos que no contenía cantidades detectables de IgA ni de ninguna de las otras clases de inmunoglobulinas conocidas, pero que presentaba la actividad reagínica, la cual podía ser eliminada mediante la absorción con anticuerpos frente a cadenas ligeras de inmunoglobulina humana¹³⁻¹⁸. La inmunización de conejos con esa fracción (que contenía cantidades mínimas de proteína) daba lugar a un antisuero que, cuando se adsorbía con inmunoglobulinas de las clases conocidas, podía eliminar toda la actividad reagínica de la fracción sérica original^{19,20}. Un año más tarde, Johanson et al²¹ identificaron una proteína procedente de mieloma, que denominaron ND, que poseía características antigénicas diferentes de las de las 4 clases de inmunoglobulinas conocidas. Esta proteína tenía capacidad reagínica y era antigénicamente idéntica a la aislada por los Ishizaka. En 1968, la Organización Mundial de la Salud designó oficialmente a esta inmunoglobulina como clase E²².

Rápidamente, se empezó a utilizar el antisuero anti-IgE para cuantificar la cantidad de IgE en individuos y la cantidad de IgE específica frente a un determinado alérgeno mediante los conocidos ensayos RAST (*radioallergo sorbent test*), en los que el extracto alérgico era fijado a una fase sólida compuesta por discos de nitrocelulosa activados con bromuro de cianógeno²³.

A partir de estos descubrimientos, el progreso en el campo de la alergia ha sido intenso, no sólo en lo que respecta al diagnóstico, sino también en cuanto a los mecanismos patogénicos y al tratamiento. Se han comprendido las claves de la liberación de mediadores a partir del puenteo de 2 moléculas de IgE con el desencadenamiento de toda una cascada enzimática. También se han reconocido los receptores de alta y baja afinidad para IgE en la superficie celular, los tipos celulares que los poseen y sus funciones.

Al poder detectar cantidades mínimas de IgE en los sobrenadantes de cultivos celulares, hubo un extraordinario avance en los mecanismos celulares que conducen a la síntesis de IgE, y la descripción de los tipos de células T, Th1 y Th2, que se estudió principalmente en enfermedades alérgicas y autoinmunitarias, ha sido un hecho fundamental en todo el campo de la inmunología celular²³.

Por último, el descubrimiento de la IgE ha servido para obtener anticuerpos humanizados contra determinadas partes de la molécula que hoy día empleamos con fines terapéuticos^{24,25}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laín Entralgo P. El saber médico en la antigüedad clásica. En: Historia de la Medicina. Madrid: Salvat; 1982. p. 55-92.
2. Laín Entralgo P. Medicina árabe. En: Historia de la Medicina. Madrid: Salvat; 1982. p. 127-45.
3. Maimónides. Obras médicas II. El libro del asma. Córdoba: El Al-mendro; 2002.
4. Pelta R. Introducción histórica. En: Pelta R, Rubio M, editores. El asma y otras enfermedades alérgicas: 50 años después. Madrid: MRA; 1999. p. 463-74.
5. Buckley R. IgE antibody in health and disease. En: Bierman C, Pearman D, editores. Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence. Philadelphia: WB Saunders; 1980. p. 117-36.
6. Hide DW. The Isle of Wight study, an approach to allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol*. 1994;5 Suppl 6:61-4.
7. Hide DW. Primary and secondary prevention of allergic sensitization. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1997;16:15-6.
8. Hide DW, Matthews S, Tariq S, et al. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy*. 1996;51:89-93.
9. Tariq SM. Allergen avoidance in the primary prevention of atopy. *Br J Clin Pract*. 1996;50:99-102.
10. Stanworth DR. [Mechanism of the reaginic reaction]. *Rev Fr Allergol*. 1969;9:233-42.
11. Thorbecke GJ, Benacerraf B, Ovary Z. Antigenic relationship between two types of 7 S Guinea pig gamma-globulins. *J Immunol*. 1963;91:670-6.
12. Buckley R, Metzgar R. The use of non human primates for studies of reagin. *J Allergy Clin Immunol*. 1965;38:382.
13. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1967;99:1187-98.
14. Ishizaka K, Ishizaka T. Human reaginic antibodies and immunoglobulin E. *J Allergy*. 1968;42:330-63.
15. Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reaginic antibody. 3. Further studies on the reaginic antibody in gamma-A-globulin preparations. *J Allergy*. 1966;38:108-19.
16. Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reaginic antibody. 1. Association with reaginic activity with an immunoglobulin other than gammaA- or gammaG-globulin. *J Allergy*. 1966;37:169-85.
17. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. *J Immunol*. 1966;97:840-53.
18. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J Immunol*. 1966;97:75-85.
19. Ishizaka K, Ishizaka T. Reversed type allergic skin reactions by anti-gamma-E-globulin antibodies in humans and monkeys. *J Immunol*. 1968;100:554-62.
20. Ishizaka K, Ishizaka T. Immune mechanisms of reversed type reaginic hypersensitivity. *J Immunol*. 1969;103:588-95.
21. Bennich H, Ishizaka K, Ishizaka T, et al. A comparative antigenic study of gamma E-globulin and myeloma-IgND. *J Immunol*. 1969;102:826-31.
22. Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SG, et al. Immunoglobulin E. A new class of human immunoglobulin. *Immunochemistry*. 1968;5:327-8.
23. Lahoz C. Anticuerpos. En: Pelta R, Rubio M, editores. El asma y otras enfermedades alérgicas, 50 años después. Madrid: MRA; 1999. p. 475-88.
24. Holgate S, Bousquet J, Wenzel S, et al. Efficacy of omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, in patients with allergic asthma at high risk of serious asthma-related morbidity and mortality. *Curr Med Res Opin*. 2001;17:233-40.
25. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:632-8.