

ASPECTOS INMUNOQUIMICOS DE LA ALERGIA

Por el Dr. *Fred W. Wittich*, Presidente de la Asociación Internacional de Alergia.

Conferencia dictada en la Facultad de Medicina de Bogotá en noviembre de 1946.

Cuando consideramos las características excepcionales de las reacciones alérgicas y anafilácticas se comprende la necesidad de una revisión del estudio del mecanismo básico inmunológico de estos fenómenos biológicos.

Cuando una proteína extraña (antígeno) es inyectada a un animal, se genera en él la producción de proteínas específicas o anticuerpos que aparecen en la sangre del sujeto y que poseen la propiedad de combinarse con el antígeno.

Este contacto del anticuerpo específico con el antígeno determina una reacción que varía según la naturaleza de este último. Los anticuerpos generados suelen ser denominados lisinas, precipitinas, opsoninas, aglutininas o antitoxinas, aun cuando todas obedecen a un mecanismo básico de producción. Sin embargo un anticuerpo puede poseer más de una acción reaccional, actuando, por ejemplo como aglutinina y precipitina simultáneamente.

Es imprescindible cierto conocimiento sobre las características de las proteínas antigénicas capaces de generar anticuerpos específicos, así como sobre la reactividad de éstos hacia los antígenos y la naturaleza de los mismos.

La especificidad de un antígeno es regida por su estructura química. Las proteínas son sustancias complejas poseedoras de alto peso molecular, y consistentes, fundamentalmente, en una cadena de aminoácidos enlazados por péptidos. No obstante, puede observarse actividad en alérgenos sometidos a extraordinarios grados de dilución aun cuando no sea demostrable su reacción protéica por los medios químicos de análisis existentes en la actualidad, y así obtener una reacción biológica fuertemente positiva mediante antígenos en los que el ión N es indemostrable.

Los tipos y proporciones en que los amino-ácidos suelen hallarse en la molécula protéica suelen ser variables y de ésta variedad y ordenamiento de sus componentes depende en cierto grado la especificidad de las proteínas.

Es de gran importancia desde el punto de vista inmunológico la interdependencia existente entre la reactividad específica de las proteínas y la conformación geométrica resultante del agrupamiento o encadenamiento de sus componentes, muy especialmente en lo referente a los amino-ácidos

La aplicación de los métodos físico-químicos de Svedberg para el estudio de los prótidos ha demostrado que muchas moléculas protéicas asumen una forma "globular" o elipsoidal; se hallan pues mucho más organizadas que una cadena o sistema de cadenas de péptidos, dependiendo aparentemente la reactividad específica de la configuración resultante del modo en que estas cadenas se hallan dispuestas. Dos proteínas con amino-ácidos similares e idéntica distribución entre sí pueden presentar gran divergencia en sus propiedades inmunológicas.

De idéntico modo, la desnaturalización de una proteína mediante la ruptura de un eslabón de unión en la configuración de su cadena de conformación puede ocasionar considerables alteraciones en su capacidad serológica aún cuando persistan los mismos amino-ácidos y en la misma distribución.

La desnaturalización de una proteína es de alto valor en alergia, ya que la alteración, por medio de calor u otros procedimientos, de la naturaleza química de esa proteína permite, por ejemplo, administrar leche evaporada a pacientes hipersensibles a la leche, sin que ello destruya en alto grado el valor nutritivo de alimento. El empleo de sueros detoxicados en terapéutica antitóxica es otro ejemplo.

Los anticuerpos son proteínas séricas que han sido ligeramente alteradas hasta el punto de convertirse en inmunológicamente activas, con toda probabilidad mediante una redistribución de su estado molecular.

Naturaleza de los antígenos y anticuerpos.

Biológicamente el ANTIGENO está constituido por bacterias, virus, toxinas, polen, hematíes, serinas, globulinas, etc. Los antígenos de naturaleza protéica se hallan necesariamente constituidos por moléculas de gran tamaño cuyo peso molecular comienza en 10.000; son termoestables y dializables, no han de ser imprescindiblemente proteínas, si bien estas últimas

son de mayor valor antigénico y debido a su alto peso molecular son de naturaleza coloidal.

Muchas sustancias carentes de altas propiedades antigénicas pueden ser reforzadas en su actividad al ser incorporadas a moléculas coloidales de mayor tamaño.

Este concepto alcanza importancia práctica al determinar las precipitinas de los antígenos débiles, ya que es incomprendible el hecho de que la mayoría de los antígenos sean de naturaleza protéica. Debemos señalar no obstante la existencia de antígenos de alto potencial específico aunque de naturaleza no protéica.

Han sido producidos complejos antigénicos bacterianos no protéicos, especialmente de micro-organismos Gramnegativos, compuestos de fosfátidos, polisacáridos, y sustancias nitrogenadas (endotoxinas). Asimismo se ha obtenido producción de anticuerpos tras la inyección de lipoides incorporados a proteínas.

Todo ello es demostración de íntima correlación entre el tamaño molecular y la antigenicidad de las sustancias, tanto protéicas como no protéicas.

NATURALEZA BIO-QUIMICA DE LOS ANTIGENOS DEL POLEN. - La talla molecular de los antígenos del pólen es lo suficientemente grande para hacerlos impenetrables a través de membranas semipermeables corrientes. Sin embargo, son demasiado pequeños para que puedan ser clasificados entre el grupo de las proteínas, y según Abramson, pertenecen a un "grupo molecular intermedio entre las proteínas y los polipéptidos". Pueden ser considerados como un complejo polipéptido de gran tamaño molecular. Las observaciones de Abramson sobre extractos de pólen purificados por electroforesis muestra que el peso molecular de éstos gira alrededor de 5.000. Siguiendo métodos diferentes Rockwell ha llegado a idénticas conclusiones.

La labor, tanto de investigadores recientes como anteriores, sobre la naturaleza química de las moléculas alérgicas de los antígenos del pólen ha sido cuidadosamente revisada por Coca y Wodehouse en los últimos tiempos.

Las conclusiones prácticas derivadas de todas estas investigaciones conducen al concepto de que la disminución en peso molecular aumenta la facultad de sensibilización de un antígeno ya que las moléculas de estas sustancias son más difusibles y resistentes al calor que las de las proteínas.

Sólo porciones específicas de la superficie de la molécula antigénica poseen propiedades genéticas de anticuerpos. Es-

tos grupos funcionales forman patrones que rigen la formación de anticuerpos específicos.

La tendencia de estos grupos a ser similares depende de la igualdad química de las proteínas y carbohidratos antigenéticos semejantes, lo que conduce a la producción de reacciones inmunológicas cruzadas.

En una misma molécula pueden ocurrir diversas agrupaciones activas dependiendo de su talla y siendo tanto mayor el número de estas agrupaciones cuanto mayor sea la superficie molecular.

La especificidad de los antígenos puede ser alterada mediante diversos procedimientos, tales como desnaturalización por agentes físicos o químicos. La administración de una proteína desnaturalizada puede determinar la producción de anticuerpos capaces de reaccionar tanto a las proteínas naturales como a las desnaturalizadas.

La reactividad serológica de las proteínas naturales, según todas las probabilidades, es debida a sus similitudes químicas; ello es puesto de manifiesto cuando se determina su especificidad funcional (orgánica) o la especificidad a las especies.

Del hecho de que las proteínas que realizan funciones similares, y en especies íntimamente relacionadas entre sí, actúan como antígenos, se derivan aplicaciones prácticas en alergia. Es frecuente observar reacciones cruzadas en la determinación de las relaciones entre animales y plantas al ser seleccionados los antígenos apropiados para la práctica de reacciones cutáneas con fines diagnósticos. Igualmente es importante tener en consideración que muchas toxinas bacterianas, animales o vegetales, están constituidas por proteínas contra las cuales ha sido posible preparar antígenos específicos.

Los ANTICUERPOS son proteínas específicas generadas en la sangre que están capacitadas para neutralizar al antígeno específico. Estas proteínas son globulinas que sólo ostentan pequeñas diferenciaciones con las del suero normal.

En los estados de inmunización activa o infección existe un aumento considerable en el tenor de las globulinas del suero sanguíneo. Estas globulinas poseen tres fracciones pero los anticuerpos de nueva formación parecen residir en la fracción gamma o euglobulina, hallándose aparentemente en las configuraciones periféricas de sus moléculas las diferenciaciones entre las globulinas normales y las fracciones gamma.

Las globulinas de los anticuerpos son generadas, según todas las probabilidades, en los mismos centros productores de

las proteínas del suero normal. Estos centros no han sido definitivamente evidenciados pero existe una tendencia creciente a considerar que el sistema retículo-endotelial integralmente participa en esta función (células del tejido conjuntivo), y que el hígado desempeña un papel fundamental en la misma.

Esto constituye un factor de importancia en alergia clínica, ya que el grado de sensibilización y la inmunización subsecuente dependen en cierto grado de la vía de administración del antígeno.

Cuando un antígeno es inyectado se demuestra la presencia de anticuerpos en la sangre al cabo de algunos días, alcanzando un máximo de titulación a los 7 días. A menos que la dosis inicial sea continuada por dosis subsecuentes progresivamente mayores de antígeno a intervalos apropiados (5 a 7 días) se producirá una caída rápida en el tenor de anticuerpos ya formados, los que desaparecerán completamente después de transcurrido un período de tiempo suficiente. Con la continuación de dosis de antígenos se puede llegar a producir una alta titulación de anticuerpos, alcanzando a un nivel tras el cual futuras administraciones de antígeno son inefectivas.

Este relativamente alto nivel de anticuerpos puede ser mantenido indefinidamente por medio de pequeñas dosis de sostén del propio antígeno, administradas a intervalos de 10 a 14 días.

Los tratamientos preestacionales y perennes de las alergias se basan en este principio: sin embargo ha sido evidenciado que si las inyecciones del antígeno son interrumpidas por intervalos suficientemente largos futuras dosis determinarán respuestas más extensas y aceleradas en la formación de anticuerpos que las originadas por la inyección inicial. Las células reticulo-endoteliales aparentemente conservan su capacidad creadora de anticuerpos específicos y éstos son generados en mayores cantidades y más rápidamente que originalmente.

Este fenómeno ha sido denominado "Reacción Anamnéstica".

La inyección de una proteína no relacionada puede producir aceleración en la formación de anticuerpos creados por inyecciones inmunizantes previas. Los antígenos correlacionados pueden producir respuestas tan intensas como el antígeno original. Ello fué demostrado por primera vez al emplear diversos antígenos de pólen interrelacionados entre sí, y así en los tratamientos perennes de las polinosis son administradas dosis progresivamente ascendentes a corto intervalo inmediatamente antes del comienzo de la estación de polinación.

Los anticuerpos inmunes o neutralizantes pueden ser ti-

tulados siguiendo los métodos de Loveless o de Hampten y colaboradores, de manera que la dosis inicial sea máxima sin provocación de reacciones constitucionales, obteniéndose de este modo un estado satisfactorio de inmunización con un reducido número de dosis terapéuticas pre-estacionales.

Un paciente alérgico afecto a muchas sensibilidades puede experimentar reactividad extraordinaria a cada uno de los antígenos exitantes en su caso tras la exposición excesiva a uno solo de ellos.

Las reaginas, o anticuerpos sensibilizantes cutáneos, pueden hallarse tan aumentadas por éste fenómeno de reacción acelerada cuando el sujeto alérgico se halla expuesto de manera continuada al alérgeno ofensor que con frecuencia ocurren síntomas graves y hasta peligrosos para la vida del enfermo.

El acúmulo de información relacionado a especificidad de la reacción inmunológica con que contamos puede ser expuesto brevemente en la siguiente forma:

El antígeno excitante es incorporado a las células retículo-endoteliales produciéndose una génesis exagerada de globulinas (anticuerpos). Estas proteínas séricas en presencia del antígeno específico reaccionan desarrollando los extremos de su cadena de amino-ácidos, con lo que pierden su especificidad, para volver nuevamente a enrollarse al entrar en nuevo contacto con el antígeno. Estos extremos reenrollados de las cadenas amino-ácidas de las globulinas siguen el patrón o molde de las superficies moleculares del antígeno a que corresponden, estando capacitadas para combinarse con éste.

Los anticuerpos activos así formados corresponden muy exactamente al reverso de su antígeno y solamente reaccionarán ante la presencia de una molécula que ostente la configuración de este propio antígeno.

La superficie del antígeno posee un número de puntos activos que difieren entre sí, e igualmente los anticuerpos generados sobre cada uno de esos puntos activos son diferentes unos de otros.

Asimismo puede ocurrir que el anticuerpo pueda contactar incompletamente con el patrón de su antígeno, resultando la producción de anticuerpos generados tras la inyección de un antígeno puro que muestren variaciones y no coincidan en su conformación geométrica.

Estas variaciones en la actividad de las fracciones de los anticuerpos han sido observadas en las reacciones hapténicas. Sujetos afectados de polinosis o de alergia alimentaria pue-

den reaccionar ante la exposición a muchos o a todos los alérgenos de un grupo correlacionados botánica o biológicamente entre sí, lo que es conocido con el nombre de "Reacción Filogenética".

Aunque las reacciones cruzadas se hallan presentes bajo ciertas regulaciones la reacción antígeno-anticuerpo es extremadamente específica y abarca a moléculas enteras y no a sus productos fraccionados. Es esta una reacción química en la cual las moléculas se combinan por fuerzas presentes en sus superficies, no existiendo alteraciones en la estructura química de la molécula antigénica ni en la del anticuerpo. Esta reacción es parcialmente reversible; su primera fase, la conjugación de la reagina con el alérgeno, origina la reacción alérgica; en un segundo estudio ocurren complejas formaciones con producción de precipitación, aglutinación o inicio de alteraciones químicas que conducen a lisis.

Nuestro conocimiento es aún somero sobre las reacciones cuantitativas entre el antígeno y el anticuerpo. Los análisis de anticuerpos específicos realizados por Heidelberger y sus asociados han contribuido considerablemente al estudio de esta importante fase de la inmunología.

Haptenos.

Como hemos establecido anteriormente, la especificidad de un antígeno depende de la existencia de ciertos puntos activos presentes en la superficie de su molécula y con cuya configuración adopta como modelo el anticuerpo generado al combinarse a aquel. Al ser alterada la configuración que observan estos puntos activos se origina un nuevo antígeno cuya naturaleza puede ser controlada. Esto ha sido realizado mediante el empleo de haptenos, o lo que ha sido denominado antígenos parciales. Un hapteno es una sustancia no protéica de bajo peso molecular que al combinarse con un material protéico da origen a un nuevo antígeno. Los haptenos pueden ser drogas simples o compuestos complejos, como es el clásico carbohidrato soluble del neumococo, que al combinarse con una proteína dá lugar a la formación de una nueva proteína de naturaleza específica antigénica.

Una vez que la sensibilización ha sido llevada a cabo mediante inyecciones de la proteína-hapteno combinada el hapteno sólo es capaz ya de determinar reacciones alérgicas. Igualmente pueden originarse reacciones cruzadas con los haptenos.

Landsteiner ha demostrado que los anticuerpos generados por inyecciones de un hapteno-azo-protéico sólo reaccionan ante el antígeno químico simple, no obteniéndose reacciones con exposiciones subsiguientes a complejos químico-protéicos, como se demuestra mediante pruebas de precipitación.