

Aproximación al Estudio de las Bases Inmunológicas de las Enfermedades Alérgicas

G. D. RAMON

Instituto de Alergia e Inmunología del Sur

Resumen Las enfermedades alérgicas son un modelo de enfermedad inmunológica, donde se correlacionan los niveles de IgE específica y la expresión de la atopía. Esto brinda la oportunidad de estudiar los factores que crean la susceptibilidad individual para desarrollar tal enfermedad. Los factores tanto genéticos como ambientales, interaccionan a nivel molecular. En dicho sistema actúan la célula presentadora del antígeno, el alérgeno y el linfocito helper. Tienen su importancia la expresión de moléculas Clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad sobre la superficie de las membranas de las células del Sistema Monocítico Fagocitario, que seleccionan el determinante antigénico y luego son reconocidos por el receptor de los linfocitos CD4. Estos antígenos HLA están en asociación con diferentes hipersensibilidades específicas a determinados alérgenos.

Introducción

El Complejo Mayor de Histocompatibilidad tiene una historia reciente, donde las actualizaciones avanzan conforme a la tecnología utilizada. El conocimiento crece acerca de la estructura y función de los productos codificados por los loci del brazo corto del cromosoma 6.

Estas moléculas son glicoproteínas transmembranosas compuestas por dos subunidades. Según la región en donde son codificadas difieren en su estructura, función y ubicación en las células del organismo.

Los productos de los loci A, B y C están compuestos por una cadena muy polimorfa codificada en el cromosoma 6 y otra de menor peso en el cromosoma 15. Sus pesos son respectivamente de 44KD y 12KD. Tienen una función principal en el rechazo de trasplantes, así como en la presentación de partículas virales y la activación subsecuente de los linfocitos citotóxicos o CD8. Se localizan en todas las células nucleadas del organismo, y su estructura tanto secuencial como tridimensional

pudo ser dilucidada gracias a las técnicas de secuenciación, cristalografía y modelos de computación (1,2).

Las moléculas de Clase II, que son codificadas en la región del locus D, se subdividen en HLA-DR, HLA-DO y HLA-DP. Sus dos cadenas son codificadas en el mismo cromosoma y ambas son responsables del polimorfismo.

Llamadas cadenas alfa y beta, tienen un peso aproximado de 34 KD y 29 KD respectivamente. Para los antígenos HLA-DR la cadena beta tiene tres loci y un solo locus para la cadena alfa. En cambio, para los HLA-DO y HLA-DP tienen las cadenas alfa y beta dos loci respectivamente para cada una. Se hallan expuestas en la superficie de las células que pertenecen al Sistema Monocítico Fagocitario, especialmente. Tienen una función inmunorreguladora, se cree al igual que las moléculas Ia (inmunoasociadas) del Sistema H2 del ratón (3). La secuenciación fue determinada por la técnica de REFL (restriction fragment length polymorphism) y el modelo tridimensional es basado hipotéticamente sobre el de las moléculas Clase II (6,7).

En su estructura hay residuos variables que son responsables del polimorfismo, se hallan en los dominios alfa 1, alfa 2 y beta 1 de las respectivas cadenas. El alérgeno al cual se unen, es generalmente una proteína predigerida en vacuolas intra-

Dirección Postal:

Instituto de Alergia e Inmunología del Sur

25 de Mayo 44 - 8000 Bahía Blanca - República Argentina

citoplasmáticas, en donde se lleva a cabo la selección del determinante antigénico que van a exhibir luego sobre la superficie del macrófago. Tienen una capacidad gracias al polimorfismo de la región variable de interaccionar la misma molécula con alrededor de 20 péptidos diferentes (7).

La presencia de los antígenos HLA sobre la superficie celular es influenciada en forma positiva por el interferón gamma, y en forma negativa por la presencia de prostaglandinas (5). Tienen en su forma tridimensional diferentes puntos de unión con distintos determinantes antigénicos y a otras moléculas. Con un anticuerpo monoclonal utiliza los residuos externos del labio la hendidura que forma especialmente. Para un alérgeno peptídico son los residuos del labio internos y para un "super antígeno" (como lo es la enterotoxina staphilococica B, SEB) utiliza el fondo de la estructura (8).

Se hallaron asociaciones significativas con el Sistema HLA y ciertas enfermedades alérgicas. Los métodos utilizados se basaron fundamentalmente en análisis estadísticos de incidencia y prevalencia, con muestras de poblaciones, familias y hermanos gemelos (1).

Estas asociaciones establecieron marcadores genéticos, donde varias teorías tratan de dar una explicación satisfactoria de su protagonismo (Tabla I):

1. Actuarían como receptores para agentes patógenos de diferentes modos:

1.1. Por mimetismo molecular (Snell)

1.2. Por interacción de moléculas HLA con ligandos no inmunológicas (Svejgaard y Ryder).

1.3. Por modificación viral de los antígenos HLA (Doherty y Zinkernagel).

2. Involucró de genes ligados cerca del Sistema HLA.

Factores Genéticos

Todo lo anteriormente expuesto es básico para poder aplicarlo a la enfermedad que nos interesa, la alergia atópica. Esta es un "modelo de enfermedad inmunitaria" en donde los valores altos de IgE se correlacionan con la expresión de la atopía (13).

TABLA I: Hipersensibilidad a diferentes alérgenos y sin asociación, tanto positiva como negativa a antígenos HLA.

Hipersensibilidad al Alérgeno de:	Antígeno HLA	RP	P. Corregida
1. Polen de Ambrosía Amb a V	DR5 DR2/DW2		
2. Polen de Lolium	DR3, DR5 y DRw6		
3. Dermatofagoide Farinae	DR5, DRBIII DRw52 o DRw53		
4. Niquel	DRw6	3.32	<0.025
5. Polen de Parthenium	DR3	11.33	
6. Polen de Cedro Montañas	DR4	Asociación Negativa	
7. Melitina y Fosfolipasa ALFA 2	DR4 DQw3	Asociación Negativa	

Esta bien aceptado que la alergia tiene un origen multifactorial, el cual trataremos de discernir entre sus partes.

El primer trabajo serio que trata de establecer un origen genérico en la enfermedad alérgica es el de Cooke y Van Der Veer en 1916, que habla de la herencia del asma y de la fiebre del heno (11).

Aún así, no se hallaron hasta la fecha respuestas correctas en la forma total de herencia de esta enfermedad.

Esta en discusión aún como se hereda una alta producción de IgE. Meyers y colaboradores demostraron que un modelo mixto de herencia recesiva era el más apropiado, con alrededor de un 36% de la variación fenotípica en el log de la concentración de IgE atribuible a factores genéticos. Estos están

repartidos de igual forma entre un componente mendeliano y en un componente general más poligénico (9). Cookson y Hopkin apoyaron la existencia de un rasgo dominante en la herencia, que es responsable de la regulación cuantitativa de esta producción. Todo esto basado en estudios sobre núcleos familiares, donde hallaron un ligamiento de esta alta producción de IgE y el cromosoma 11 (Tabla II) (28,29).

Tenemos en cuenta también la forma de herencia dominante del Sistema HLA, en forma de haplotipo materno y otro paterno, que se expresan en forma codominante. Tienen una probabilidad de crossing-over menor del 2% y donde es fácil detectar (13).

TABLA II: Ubicación sobre el genoma humano de los diferentes genes que codifican las moléculas responsables de la enfermedad.

Genoma Cromosoma N°	Molécula o Función inmune
14	Cadena pesada
22	Cadena liviana Lambda (λ)
2	Cadena liviana Kappa (κ)
6	Antígenos HLA
15	B2-microglobulina
11	Codif. cuantitativa

Historia y evolución de la respuesta inmune

El sistema de interacción molecular primario entre células fue evolucionando con el reconocimiento de lo y lo "propio", primero quizás a nivel de distintas especies (Alogénico) y luego a nivel personal (Antigénico) (30).

No se aclara porqué en tal evolución se continúa con una interacción célula a célula. Por ello, ¿por qué se mantiene el reconocimiento de antígenos restringidos por el Complejo Mayor de Histocompatibilidad?. Un argumento teleológico (Langman) (18), sugiere la necesidad de reconocer parásitos intracelulares por productos extraños expuestos por fuera de la membrana celular (30).

Si sólo se reconociera el antígeno libre, el sistema inmunitario sería distraído con formas solubles circulantes y no por el problema real.

Asimismo, el sistema de defensa humoral mediano por IgE, tienen un origen específico dirigido hacia las parasitosis humanas. Otros sistemas específicos han sufrido una selección natural, con presiones alternadas generación tras generación con enfermedades tales como peste bubónica, sarampión, tuberculosis, viruela que fueron bien documentadas, con una mortalidad de la población de entre el 50% y 95%. Esto ha permitido seleccionar la frecuencia genética más apta para sobrevivir y por ende su sistema inmunológico (10).

Aunque la respuesta mediada por IgE es importante en poblaciones subdesarrolladas, en nuestro sistema socio-económico, donde el problema parasitario comenzó a decrecer como problema serio, la capacidad genética ha ejercido una desventaja débil selectiva en la raza sajona o caucasiana desde los tiempos Neolíticos (10).

Conclusión

Con todo esto, ¿un individuo con una disposición determinada, debe contraer la enfermedad obligadamente?

Desde luego que no, no depende únicamente de la disposición individual sino más bien de la susceptibilidad de la persona, que es grandemente influenciada por el medio.

Un trabajo interesante habla por sí solo del tema. En él se estudiaron dos grupos de alérgicos al polen de Ambrosía, que presentaban altos niveles de IgE específica para dicho alérgeno (15).

En el primer grupo, que fue expuesto a dosis ultrabajas del polen, el 95% de los que respondieron tenían el fenotipo DR2/Dw2 (y la secuencia genética DR α 1 2.2 o DR α 111 2.2). En el segundo grupo que fue sometido a una inmunización a altas dosis del alérgeno, no se halló ningún fenotipo asociado significativamente a los que respondieron.

De esto deducimos que, mientras en el grupo que tuvo una exposición natural al polen, el fenotipo DR2/Dw2 con la secuencia genética ya citada, fue un requisito necesario para desarrollar la enfermedad, en el segundo grupo el mismo fenotipo fue un requisito insuficiente.

Por lo tanto, son de suma importancia los estudios de asociaciones de determinados antígenos HLA, o de un haplotipo completo, para con el desarrollo de una enfermedad mediada inmunológicamente (12).

Bibliografía

- 1) Yuni, E. MHC. Haplotypes in Biology and Medicine. *Am. J. Chem. Pharm.* 1988; 89:286-280
- 2) Haag, E; Beruno, L; Raimondi, E. El Sistema HLA. Ed. Universitaria. 1986, Buenos Aires: primera edición: 133.
- 3) Rowden, S; Lewis, M; Sullivan, A. Ia antigen expression on human epidermal Langerhans Cells. *Nature* 1977; 268:247-248.
- 4) Klareskog, L; Malmnas, U; Forsum, U; Peterson, P. Epidermal Langerhans Cells express Ia antigen. *Nature* 1977; 268:248-250.
- 5) Enanue, R; Allen, PM. The Basis for immunoregulatory role of Macrophages and other accessory cells. *Science* 1987; 236:551.
- 6) Bjorkman, P; Saper, M; Samraqui, B; Bennett, W; Stromnger, J; Wiley, D. The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of Class I histocompatibility antigens. *Nature* 1987; 329: 512-518.
- 7) Brown, J; Jardetzky, T; Saper, M; Samraqui, B; Borkjman, Wiley D. A hypotetical model of the antigen site Class II histocompatibility molecules. *Nature* 1988; 332: 845-850.
- 8) Askonas, B; Openshaw, P. MHC and antigen presentation. *Immunol Today* 1989; 10: 396-397.
- 9) Meyers, D; Beaty, T; Freidhoff, L; Marsh, D. Inheritance of Total serum IgE (Basal levels) in Man. *Am. J. Hum. Genet.* 1987; 41:51.
- 10) Marsh, D; Hsu, SH; Hussain, R; Meyers, D; Freidhoff, L; Bias, W. Genetics of Human Immune response to allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980; 65: 322-332.
- 11) Cooke, R; Van Der Veer. A. Human sensitization. *J. Immunol.* 1916; 1:201.
- 12) Dewitte, J; Ferec, C; Proust, A; Andre, N; Saleun, JP; Clavier, J. Correlation between HLA sistem and asthma pronostical. *La Presee Meziale* 1986; 15:1332.
- 13) Blumenthal, M; Yunis, E; Mendell, N; Elston, R. Preventive allergy: Genetics of IgE-mediated diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 962-968.
- 14) Morris, M; Faux, J; Ting, A; Morris, PJ; Lane, D. HLA-A, B and C and HLA-DR antigens in intrinsic and allergic asthma. *Clin Allergy* 1980; 10:173-179.
- 15) Marsh, D; Zwollo, P; Huang, A; Ansari, A. Molecular Genetics of human immune responsiveness to allergens. *Cib Found Symp* 1989; 147: 171-187.
- 16) Walton, S; Keczes, K; Learoyd, P; Rajah, S. HLA-A, B and DR antigens in Nickel sensitive females. *Clin Exp Derm* 1986; 11:636-640.
- 17) White, S; Friedman, S; Stratton, A. HLA antigens and Langerhans cell density in contact dermatitis. *Br J Derm* 1986; 115:447-452.
- 18) Langman R. Cell mediated immunity and the major histocompatibility complex. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1978; 81:1
- 19) Mozzanica, N; Rizzolo, L; Veneron, G; Diotti, R; Hepeisen, S; Finzi, A. HLA-A, B, C DR antigens in Nickel contact scsitivity. *Br J Derm* 1990; 122:309-313
- 20) Spiramarao, P; Selvakumar, B; Damodaran, C; Subba Rao, B; Prakask, O; Subba Rao, PV. Immediate hypersensitivity to Parthenium rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1990; 20:555-560.

- 21) Ansari, A; Kihara, T; Marsh, D. Immunòchemical studies of Lolium Perenne (Rye grass) Pollen allergens, Lol pI, II and III. J Immunol 1987; 139:4034-4041.
- 22) Lympany, P; Kemeny, M; Welsh, K; Lee, TH. An HLA-associated nonresponsiveness to melittin: A component of bee venom. J Allergy Clin Immunol. 1990; 86:160-170.
- 23) Marsh, D; Ansari, A; Kihara, T; Zwollo P. Dot-Blot and nucleotide sequence Analyses of HLA-DR from responders and nonresponders to Lolium perenne allergen, Lol pIII. J Allergy Clin Immunol. 1989; 83:252.
- 24) Reid, M; Wishman, B; Goetz, D; Hylander; Parker, W. HLA-DR4 linked nonresponsiveness to Mountain Cedar (MC) allergen. J Allergy Clin Immunol. 1989;83:252.
- 25) Zwollo, P; Kautzky; Ansari, A; Erlich, H; Marsh, D. Molecular Biology of HLA-D in responders and nonresponders to short Ragweed allergen: Amb a V. J Allergy Clin Immunol. 1989; 83: 252.
- 26) O'Hehir, R; Eckels, D; Frew, A; Kay, A; Lamb, J. T lymphocytes reactive with Dermatophagoides Farinae (House Dust Mite). Immunol 1988;64:627-631.
- 27) Roit, I; Brostoff, J; Male, D. Inmunología, Ed. Medsi. 1986:9.2
- 28) Cookson, W; Hopkin, J. Dominant Inheritance of atopic immunoglobulin-E responsiveness. Lancet. 1988; i:86-88.
- 29) Cookson, W; Hopkin, J; Sharp, P; Faux, J. Linkage between immunoglobulin-E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome liq. Lancet. 1989;i:1292-1295
- 30) Schwartz, R. T lymphocyte recognition of antigen in association with gene products of the Major Histocompatibility Complex. Ann Rev Immunol. 1985; 3:237-261.