

Odkrycie IgE – 40 lat później

Lek. med.

Robert Kruszewski¹

Prof. dr hab. n. med.

Jerzy Kruszewski²

¹ WIM w Warszawie

² Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii, WIM w Warszawie

H I S T O R I A

Discovery of IgE – 40 years after

S U M M A R Y

StreszczenieANG

Odkrycie immunoglobulin IgE w istotny sposób przyczyniło się do rozwoju alergologii jako dziedziny medycyny. Badania prowadzone 40 lat temu równolegle przez 2 zespoły w USA i Szwecji wyjaśniły jakiego rodzaju czynnik, wówczas nazywany reaginą, odpowiada za nadwrażliwość alergiczną. Wykazano, że reaginy to w rzeczywistości przeciwciała nowej klasy. Dalsze badania nad właściwościami IgE pozwoliły stworzyć spójny model reakcji alergicznej. Znajomość tych mechanizmów stanowi po dzień dzisiejszy podstawę diagnostyki oraz terapii chorób o podłożu alergicznym.

Kruszewski R.: Odkrycie IgE – 40 lat później. *Alergia*, 2007, 3: 33-34

Czterdzieści lat temu dokonano odkrycia o kluczowym znaczeniu dla współczesnej alergologii, które warto przypomnieć w 2007 r. Po długich i żmudnych badaniach nad określeniem własności reagin odkryto, że należą one do nowej klasy immunoglobulin – E (IgE). Wydarzenie to otworzyło drogę do lepszego zrozumienia patofizjologii reakcji alergicznych oraz ich mechanizmów na poziomie molekularnym. Stworzyło podstawy teoretyczne, dzięki którym alergologia mogła w końcu zająć należne jej miejsce wśród innych dziedzin medycyny. Uzyskano też kolejny dowód, że alergia jest zjawiskiem o podłożu immunologicznym. Konsekwencją odkrycia IgE był również ogromny postęp w diagnostyce chorób atopowych. Opracowano testy pozwalające badać stężenia IgE i alergenowo-swoistych IgE, przez co lekarze zyskali możliwość bardziej precyzyjnego rozpoznawania alergii oraz ustalania ich przyczyn.

Początki diagnostyki alergologicznej opartej na racjonalnych podstawach wiążą się z osobą Charlesa Blackleya, który w drugiej połowie XIX wieku opracował podstawy techniki testowania skóry wyciągami alergenowymi (1). W 1906 r. Klemens von Pirquet sformułował pierwszą definicję alergii (2). Przez wiele następnych lat pracowano nad poznaniem mechanizmów reakcji alergicznych. W 1919 r. w Nowym Jorku opisano przypadek ciężkiego napadu astmy oskrzelowej, który wystąpił podczas konnej przejażdżki u pacjenta, który kilka dni wcześniej miał wykonaną transfuzję krwi (3). Pacjent ten nigdy przedtem nie chorował na astmę. Jak się później okazało dawcą krwi była osoba uczulona na sierść końską. Zdarzenie to sugerowało, że czynnik odpowiedzialny za ciężki napad astmy znajdował się w przetoczzonej krwi i został

przeniesiony w trakcie transfuzji do organizmu osoby niealergiczej. W 1921 r. Prausnitz i Küstner udokumentowali w sposób nie budzący już wątpliwości, że reakcję alergiczną typu natychmiastowego można wywołać u osoby zdrowej poprzez wstrzyknięcie do skóry surowicy pochodzącej od osoby uczulonej, a następnie podanie w to samo miejsce swoistego alergenu, co zostało określone jako reakcja Prausnitz-Küstnera (4). Istnienie hipotetycznego czynnika odpowiedzialnego za przeniesienie alergii drogą krwi, Coca i Cooke – twórcy pojęcia –



S.G.O. Johansson.

atopia, początkowo zlekceważyli, by kilka lat później nazwać go reaginą, podkreślając jego cytotropowe własności (5). W latach 60. XX wieku Gell i Coombs zaliczyli reakcje atopowe do I typu reakcji nadwrażliwości (6). Żmudne badania wykazały, że czynnik odpowiedzialny za atopię ma właściwości przeciwciała i jest wrażliwy na wysoką temperaturę. Niestety długo nie udawało się wyizolować go metodami stosowanymi w przypadku innych przeciwciał.

W drugiej połowie lat 60 zespół badawczy pracujący w Denver pod kierownictwem Teruko i Kimshige Ishizaków zainteresował się reaginami i przeprowadził doświadczenia mające na celu określenie ich własności. Wyniki zostały opublikowane w Journal of Immunology oraz w Journal of Allergy w cyklu artykułów opisujących badania surowicy pacjenta uczulonego na pyłki ambrozji (7, 8, 9, 10). Wnioski z tych badań pozwoliły stwierdzić badaczom, że reaginy cechują się tak unikalnymi, różnymi od dotychczasowych znanych klas immunoglobulin własnościami, że należy je wyodrębnić jako nową klasę, odtąd nazywaną IgE.

Ishizakowie podjęli próbę wyizolowania przeciwciał reaginowych przy użyciu metody percytacji. Surowicą uczulonego na ambrozię immunizowano króliki by otrzymać surowicę skierowaną przeciwko ludzkim immunoglobulinom (anty-immunoglobuliny). Następnym krokiem było dodanie do króliczej surowicy przeciwciał znanych klas (IgG, IgM, IgA, IgD) w celu związania i wytrącenia z niej anty-immunoglobulin. Pozostający nadsącz zawierał już tylko anty-immunoglobuliny skierowane przeciwko reaginom, a po dodaniu wyjściowej surowicy bogatej w reaginy ciągle można było obserwować percytację, choć o niewielkim nasileniu. Jednak po usunięciu tego precypitatu nasącz nie dawał już pozytywnej reakcji Prausnitz-Küstnera, co wskazywało na wytrącenie czynnika odpowiedzialnego za nadwrażliwość (9). Potwierdzono to w kolejnych doświadczeniach przy użyciu wyznakowanego izotopem alergenu ambrozji, który gromadził się razem z wytrąconymi immunoglobulinami nowej klasy – IgE (11, 12). Miareczkowanie surowicy bogatej w reaginy za pomocą mieszaniny króliczych anty-immunoglobulin oraz wyznakowanego jodem-131 antygeny ambrozji wskazywało, że aktywność reaginowa próbki spadała równolegle ze spadkiem zdolności do wiązania alergenu przez IgE, co nie zachodziło w przypadku pozostałych klas immunoglobulin (13). Dalsze badania Ishizaków nad strukturą tego przeciwciała pozwoliły ustalić, że jego fragmenty wiążące antygen, tworzone przez łańcuchy kappa i lambda nie różnią się od tych spotykanych wśród innych klas przeciwciał. Natomiast fragment Fc posiadał determinatny antygenowy nie występujący na pozostałych immunoglobulinach (14). W Szwecji, równolegle do prac małżeństwa Ishizaków, H. Bennich i S.G.O. Johansson prowadzili badania nad surowicą pacjenta chorującego na szpiczaka wytwarzającego

nieznaną dotychczas immunoglobulinę, nazwaną od jego inicjałów IgND. Wiele wskazywało, że ma ona zbliżone właściwości do przeciwciał odpowiedzialnych za nadwrażliwość skóry w doświadczeniach Ishizaków, a przy użyciu technik immunochemicznych wykryto istotnie wyższy poziom tej immunoglobuliny w surowicach pacjentów chorujących na astmę oskrzelową i katar sienny w porównaniu z osobami zdrowymi (15).

W sierpniu 1967 r. w czasopiśmie Lancet Bennich i Johansson opublikowali wyniki swoich badań. Posłużyli się oni też reakcją Prausnitz-Küstnera wstrzykując w skórę pleców zdrowych ochotników mieszaniny, które zawierały w proporcji 1:1 surowicę pacjenta uczulonego na sierść konia oraz jeden z następujących składników: sól fizjologiczną (kontrola) lub surowice IgND w stężeniach odpowiednio 6, 60, 600 µg/ml lub surowice IgG w stężeniach 60 i 600 µg/ml. Po upływie 18 godzin na obszary wstrzyknięć наносono roztwory alergenu sierści końskiej i wykonywano test skaryfikacyjny. Nasilenie reakcji oceniano po 10 i 26 minutach. Stwierdzono, że surowica IgND w stężeniach 60 i 600 µg/ml całkowicie blokowała reakcję Prausnitz-Kustnera, natomiast w stężeniu 6 µg/ml tylko silnie hamowała reakcję skóry i niewielki odczyn uwidocznił się dopiero po 26 minutach. W miejscu podania kontroli i surowic IgG wystąpiły wyraźne odczyny alergiczne (15).

Podobne testy przeprowadzono też na przedramionach tego samego ochotnika najpierw wstrzykując mu do skóry badaną surowicę, a po upływie 18 godzin surowicę uczulonego na sierść konia. Test skaryfikacyjny z roztworem alergenu sierści końskiej wykonywano po upływie kolejnych 24 godzin. Obserwacja odczynów prowadziła do wniosku, że surowica IgND hamuje odczyn alergiczny poprzez konkurencję z reaginami zawartymi w surowicy osoby uczulonej ponieważ w miejscu podania surowicy IgND w największym rozcieńczeniu (6 µg/ml) obserwowano silniejsze odczyny niż w miejscach podania surowic IgND bardziej stężonych. Nasuwał się wniosek, że IgND i reaginy mogą zajmować to samo miejsce w łańcuchu procesów składających się na reakcję alergiczną (15).

Powyższy wniosek Benich, Johansson oraz Ishizakowie potwierdzili we wspólnej publikacji w Journal of Immunology w 1969 r. (16). Stwierdzili, że zarówno surowica przeciwko IgE, jak również przeciwciała przeciwko fragmentowi Fc IgND znoszą aktywność reaginową surowicy uczulonego pacjenta. Białko szpiczaka badane przez Benicha i Johanssona nie było zatem niczym innym jak właśnie immunoglobuliną E (16). Dla badaczy stało się jasne, że nowo odkryta klasa przeciwciał – IgE, stanowi od dawna poszukiwany czynnik odpowiedzialny za alergiczną nadwrażliwość typu natychmiastowego (13, 14, 16). Wkrótce stwierdzono, że podwyższony poziom IgE we krwi obserwuje się u chorych na choroby alergiczne a sytuacja, w której organizm wykazuje tendencję do nadprodukcji IgE charakteryzuje atopię. Jednak jeszcze przez wiele lat inni badacze poszukiwali reagin w innych klasach immunoglobulin (17, 18). Alergolodzy są zgodni, że odkrycie IgE to jeden z kamieni milowych alergologii. Jak wyżej wspomniano, identyfikacja reagin i określenie ich natury pozwoliło na rozpoczęcie badań wyjaśniających istotę chorób atopowych oraz opracowanie testów, które okazały się niezwykle pomocne w ich diagnostyce, a także określaniu alergenów uczulających. W 40 lat po odkryciu IgE dysponujemy też metodą leczenia chorób atopowych na bazie przeciwciał blokujących wiązanie IgE z receptorami na komórkach tucznych, co na samym początku przerywa łańcuch reakcji prowadzących do uwolnienia mediatorów przez te komórki i wystąpienie objawów alergicznych (19). Ta obiecująca, ale jeszcze bardzo kosztowna terapia daje nadzieję na poprawę skuteczności leczenia najcięższych przypadków alergii, a zwłaszcza astmy alergicznej. Szkoda, że odkrywcy IgE ciągle czekają na bez wątpienia zasłużone, najwyższe dla naukowców uhonorowanie tego odkrycia.

Piśmiennictwo:

1. Blackley CH Experimental researches on the causes and nature of Catarrus aestivus (Hay-fever and Hay-Astma). Bailliere, Tindall & Cox, London 1873.
2. von Pirquet C. Allergie. Muenchener medizinische Wochenschrift 1906: 53: 1457-1458.
3. Ramirez MA. Horse asthma following blood transfusion. JAMA. 1919; 73: 984.
4. Prausnitz C, Kustner H. Studien uber die Uberempfindligket. Zentrallblat fur Bakteriologie. 1921; 86:160-169.
5. Coca AF, Cooke RA. On the Classification of the Phenomena of Hypersensitiveness. J Immunol., 1923, 8: 163-182.
6. Gell PHG, Coombs RAA. Clinical Aspects

of Immunology. Blackwell Scientific, Oxford 1963. 7. Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reaginic antibody. 1. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gammaA- or gammaG-globulin. J Allergy. 1966; 37: 169-185. 8. Ishizaka K, Ishizaka T, Lee EH. Chemical properties of reaginic antibody. II. Characteristic properties of reaginic antibody different from human gamma-A-isoheamagglutinin and gamma-D-globulin. J Allergy. 1966; 37: 336-349. 9. 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. 10. 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: 108-119. 11. 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: 840-853. 12. Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of gamma-E-antibodies as a carrier of reaginic activity. J Immunol. 1967; 99: 1187-1198. 13. Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Allergen-binding activity of gamma-E, gamma-G and gamma-A antibodies in sera from atopic patients. In vitro measurements of reaginic antibody. J Immunol. 1967; 98: 490-501. 14. Ishizaka K, Ishizaka T. Antigenic structure of gamma-E-globulin and reaginic antibody. J Immunol. 1967; 99: 849-858. 15. Stanworth DR, Humphrey JH, Bennich H, Johansson SG. Specific inhibition of the Prausnitz-Kustner reaction by an atypical human myeloma protein. Lancet 1967; ii: 330-2. 16. Bennich H, Ishizaka T, Ishizaka K, Johansson SG. A comparative antigenic study of gamma E-globulin and myeloma-IgND. J Immunol. 1969; 102: 826-831. 17. Parish WE. Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. Lancet. 1970; 2: 591-592. 18. Bryant D.H, Burns M.W, Lazarus L. New Type of Allergic Asthma due to IgG "Reaginic" Antibody Br Med J. 1973; 4: 589-592. 19. D'Amato G, Liccardi G, Noschese P, Salzillo A, D'Amato M, Cazzola M. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of atopic asthma and allergic respiratory diseases. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2004; :227-229.

[Zamknij](#)[Drukuj](#)