

# 40 lat od odkrycia Immunoglobuliny E

## 40 years of IgE

ROBERT KRUSZEWSKI, JERZY KRUSZEWSKI

Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii IMW CSK WAM, Warszawa

### Streszczenie

Odkrycie immunoglobulin E (IgE) w istotny sposób przyczyniło się do rozwoju alergologii jako dziedziny medycyny. Badania prowadzone 40 lat temu przez dwa zespoły w USA i Szwecji wyjaśniły, że przeciwciała uczestniczące w reakcjach atopowych, zwane reaginami, to w rzeczywistości nowa klasa immunoglobulin. Dalsze badania nad właściwościami IgE pozwoliły lepiej poznać mechanizm reakcji alergicznej i opracować nowe metody diagnozowania oraz terapii chorób alergicznych

**Słowa kluczowe:** *immunoglobulina E*

### Summary

The discovery of IgE was a major breakthrough in the development of allergology as a medical discipline. Exactly forty years ago two independent research teams in USA and Sweden investigated and explained the role of unknown factor called reagin in allergic hypersensitivity. Provided evidence suggested that reagins are immunoglobulins of a new class. Further research of IgE properties significantly improved our understanding of the mechanism of allergic reaction. Current diagnostic and therapy of allergic diseases are largely based on these findings.

**Key words:** *IgE*

© *Alergia Astma Immunologia*, 2007, 12(4): 178-180

[www.mediton.pl/aai](http://www.mediton.pl/aai)

Nadesłano: 18.09.2007

Zakwalifikowano do druku: 20.09.2007

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Jerzy Kruszewski  
Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii IMW CSK WAM  
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa  
tel. (22) 681 75 19, fax (22) 810 29 09  
e-mail: [j.kruszewski@hipokrates.org](mailto:j.kruszewski@hipokrates.org)

Równo 40 lat temu dokonano odkrycia o kluczowym znaczeniu dla współczesnej alergologii, które wypada przypomnieć w 2007 r. Po długich i żmudnych badaniach nad określeniem własności reagin stwierdzono, że przeciwciała te cechują się tak różnymi własnościami, że należy je zaliczyć do całkiem nowej klasy immunoglobulin – E (IgE). Wydarzenie to otworzyło drogę do lepszego zrozumienia mechanizmu reakcji alergicznych na poziomie molekularnym. Uzyskując kolejny dowód, że alergologia jest zjawiskiem o podłożu immunologicznym, stworzono też podstawy teoretyczne, dzięki którym alergologia mogła w końcu zająć należne jej miejsce wśród innych dziedzin medycyny. Odkrycie IgE spowodowało też istotny postęp w diagnostyce chorób atopowych. Opracowano testy pozwalające badać stężenia IgE i alergenowo-swoistych IgE (asIgE), przez co lekarze zyskali możliwość bardziej precyzyjnego rozpoznawania alergii oraz ustalania uczulających alergenów.

Początki alergologii jako dziedziny medycyny opartej na racjonalnych podstawach można doszukiwać się w dorobku Charlesa Blackleya, który w drugiej połowie XIX wieku opracował podstawy techniki testowania skóry

wyciągami alergenowymi [1]. Sto lat temu, w 1906 r., Klemens von Pirquet sformułował pierwszą definicję alergii [2]. Przez wiele następnych lat pracowano nad poznaniem mechanizmów reakcji alergicznych. W 1919 r. na łamach „JAMA” 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. Analiza zdarzenia sugerowała, że czynnik odpowiedzialny za ciężki napad astmy znajdował się w przetoczonym 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. Zjawisko to zostało określone mianem reakcji (odczynu) Prausnitz-Küstnera [4]. Dowód na istnienie, na razie bliżej nie określonego, czynnika odpowiedzialnego za przenoszenie alergii drogą krwi, Coca i Cooke – twórcy pojęcia – atopia, początkowo zlek-

ceważyli, 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 (reagina) ma właściwości przeciwciała i jest wrażliwy na wysoką temperaturę. Niestety, długo nie udawało się wyizolować go metodami stosowanymi w przypadku izolacji innych przeciwciał.

W drugiej połowie lat 60. zespół badawczy pracujący w Denver pod kierownictwem Teruko i Kimshige Ishizaków zainteresował się reaginami i rozpoczął badania mające na celu określenie ich własności. Wyniki zostały opublikowane w „Journal of Immunology” oraz w „Journal of Allergy” w cyklu artykułów opisujących własności surowicy pacjenta uczulonego na pyłki ambrozji [7,8,9,10]. Najważniejszym wnioskiem z tych badań było stwierdzenie, 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 percypitacji. Surowicą osoby uczulonej 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 i IgD) w celu związania i wytrącenia z niej anty-immunoglobulin. Pozostający roztwór zawierał już tylko anty-immunoglobuliny skierowane przeciwko reaginom, a po dodaniu wyjściowej surowicy bogatej w reaginy ciągle można było obserwować percypitację, choć o niewielkim nasileniu. Po usunięciu tego precypitatu roztwór nie dawał już pozytywnej reakcji Prausnitz-Küstnera, co wskazywało na całkowite 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 zmniejszała się równoległe 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 występujące w pozostałych immunoglobulinach [14].

W tym samym czasie w Szwecji H. Bennich i S.G.O. Johansson prowadzili badania nad własnościami surowicy 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. Przy użyciu technik immunochemicznych wykryto istotnie wyższy w porównaniu z osobami zdrowymi poziom tego rodzaju immunoglobuliny w surowicach pacjentów chorujących na astmę oskrzelową i katar sienny [15].

W sierpniu 1967 r. w czasopiśmie Lancet, Bennich i Johansson opublikowali wyniki swoich badań. Podobnie jak Ishizakowie 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 surowicę IgND w stężeniach odpowiednio 6, 60, 600 µg/ml lub surowicę IgG w stężeniach 60 i 600 µg/ml. Po upływie 18 godzin na obszary wstrzyknięć наносzono roztwory alergenu sierści koniowej 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-Küstnera, natomiast w stężeniu 6 µg/ml tylko silnie hamowała reakcję skóry, bo stosunkowo niewielki odczyn uwidocznił się dopiero po 26 minutach. W miejscu podania kontroli i surowicy 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 koniowej wykonywano po upływie kolejnych 24 godzin. Interpretacja wyników 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 surowicy IgND bardziej stężonych. Nasuwał się też wniosek, że IgND i reaginy mogą stanowić to samo ogniwo w łańcuchu procesów składających się na reakcję alergiczną [15].

Powyższy wniosek Bennich i 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 znosiły aktywność reaginową surowicy uczulonego pacjenta. Białko szpiczaka badane przez Bennicha i Johanssona nie było zatem niczym innym jak właśnie IgE [16].

Dla badaczy było oczywiste, że nowo odkryta klasa przeciwciał – IgE, mając własności reaginy 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 sytu-

acja, w której organizm wykazuje tendencję do nadprodukcji IgE charakteryzuje atopię. Jednak jeszcze przez wiele lat inni badacze poszukiwali reaginu w innych klasach immunoglobulin [17,18].

Dziś alergolodzy są zgodni, że odkrycie IgE to jeden z kamieni milowych alergologii. Jak wyżej wspomniano, identyfikacja reaginu 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 dysponu-

jemy 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 Catarrhus 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. Zentrallblatt 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. I. 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-isohemagglutinin 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 DH, Burns MW, Lazarus L. New Type of Allergic Asthma due to IgG "Reaginic" Antibody Br Med J. 1973; 4: 589-592.
19. Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J. Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy. Clin Exp Allergy. 2005; 35: 408-416.