

# ¿Sabías que...?

**Una aproximación a la  
utilidad de la Ciencia**

● *¿Sabías que el descubrimiento de la Inmunoglobulina E ha contribuido al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades alérgicas?*

**MAYTE VILLALBA DÍAZ**

**Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I  
Universidad Complutense de Madrid**



MINISTERIO  
DE EDUCACION  
Y CIENCIA

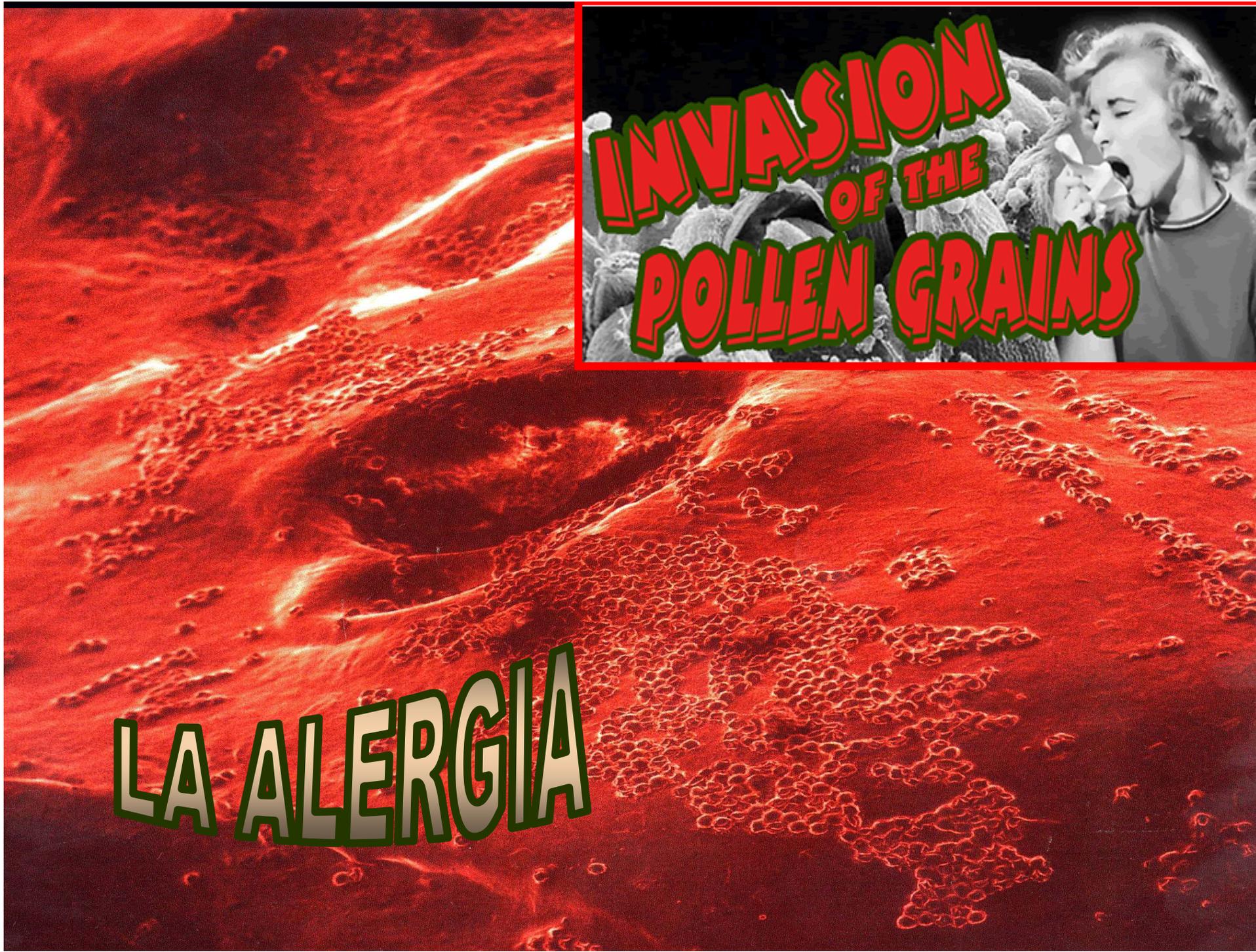


[www.bbm1.ucm.es/divul/divul.html](http://www.bbm1.ucm.es/divul/divul.html)





**INVASION  
OF THE  
POLLEN GRAINS**

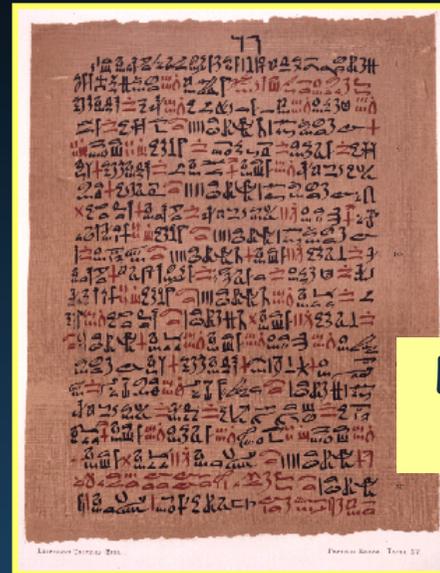


**LA ALERGIA**

# ¿De cuando datan los primeros casos de alergia?

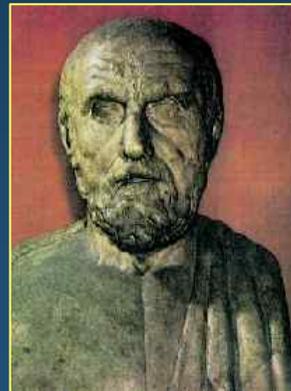


**ANTIGUA CHINA.** *Ephedra sinica* (**EFEDRINA**) usada para tratar al emperador Shen Nung los síntomas asmáticos



**EGIPTO.** Papiro de Ebers (20m) Remedios contra el asma, gonorrea, hepatitis, etc  
Habla del **PRIMER INHALADOR**  
El faraón Menes (2640 aC) murió de una picadura de avispa

La respiración era la función más vital



**GRECIA.** Hipócrates, el padre de la medicina Dio el nombre de **ASMA**

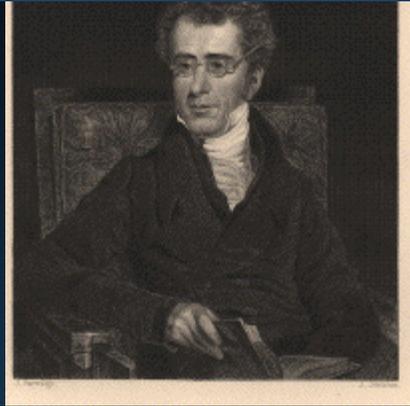


**ROMA.** Galeno, médico de gladiadores.  
**PRIMER MODELO ANIMAL**

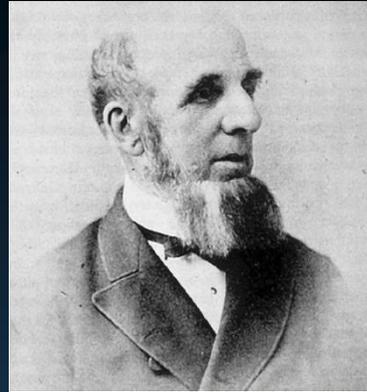
El emperador Augusto primera historia familiar de alergia

# Un poco de historia

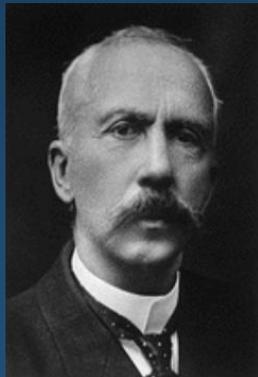
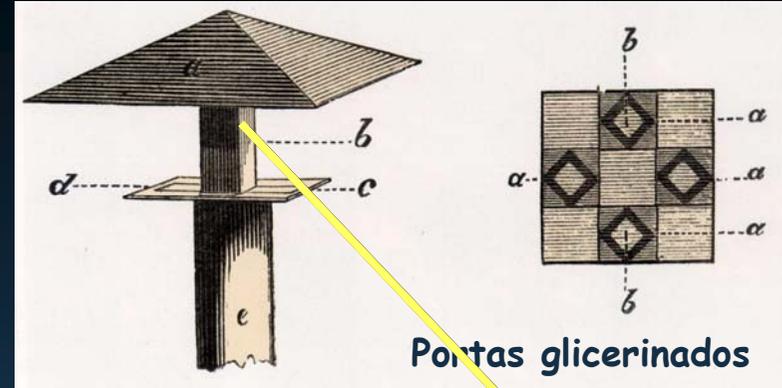
Médico y paciente a la vez



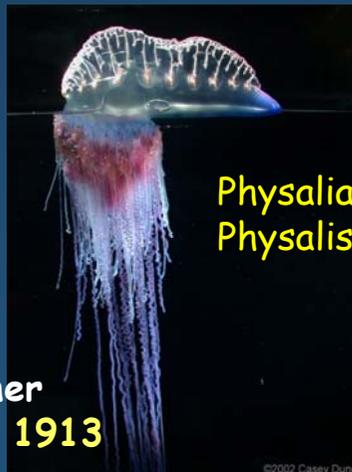
John Bostock (1773-1846)  
Descubridor de la fiebre del heno o catarro estival  
28 pacientes en toda Inglaterra



Charles Blackley (1820-1900)  
Inhaló polen y esporas  
**POLEN ERA LA CAUSA DIRECTA**  
Primer colector de polen



Charles Ritcher  
**PREMIO NOBEL 1913**



Physalia  
Physalis

Uno de los animales más mortíferos (hipnotoxina)

**"ANAFILAXIA"** (falta de inmunidad) contrario a profilaxis. Sensibilidad desarrollada por un organismo después de recibir la inyección de una sustancia proteica extraña

# La alergia es una alteración inmunológica

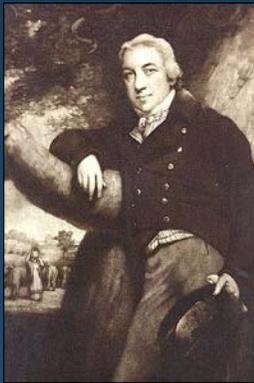
Respuesta inmunológica normal

sustancias DAÑINAS → RESPUESTA INMUNOLÓGICA (enfermedad)  
sustancias INÓCUAS → TOLERANCIA

Respuesta inmunológica alterada

VACUNAS

Edward Jenner (1749-1823) vacuna contra la viruela humana con la de la viruela bovina.  
PRIMER MODELO HUMANO



Mano de Sarah Neimes

Alergia

Adquisición de RESISTENCIA ó INMUNIDAD

# ¿Qué es la alergia?

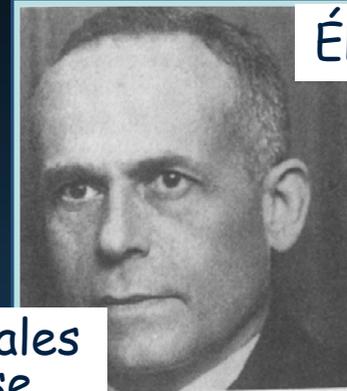
"allos"=otra "ergon"=desviación del estado original



Clemens von Pirquet 1906

Término  
**"ALERGIA"**

Él, a falta de animales de laboratorio, se inculó el suero de su colega



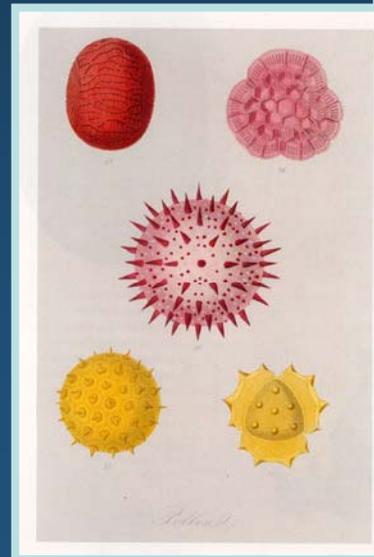
ÉL, alérgico a pescado



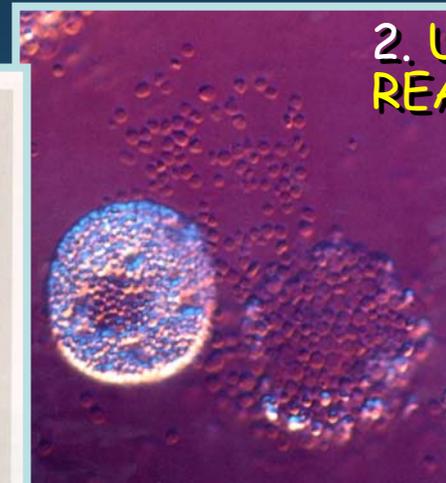
Prausnitz y Küstner 1921



Reacción alterada del sistema inmunitario



1. Alergeno



3. Mastocitos y basófilos

2. Un factor sérico  
**REAGINA**



# ¿Cuál es el factor responsable de la reacción alérgica?

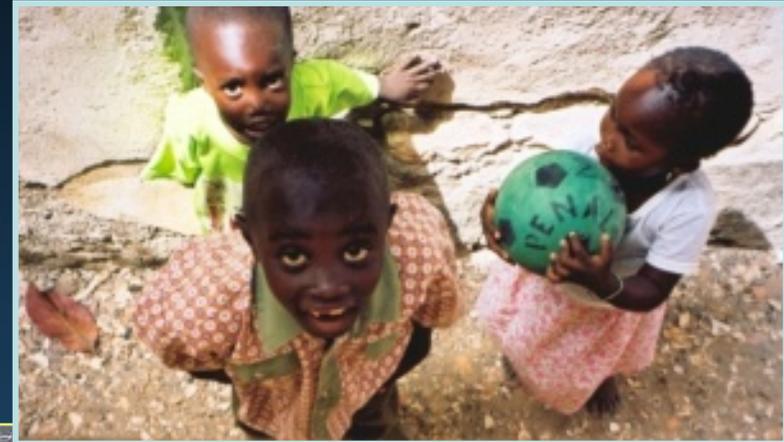
Ishizaka



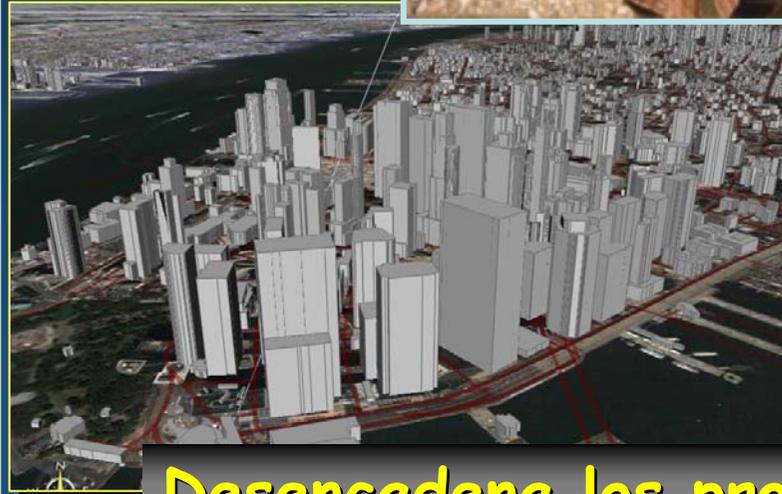
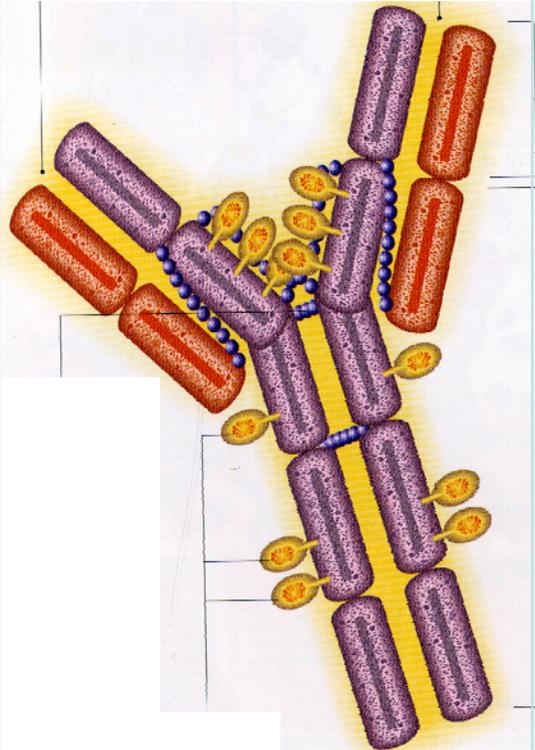
1966

**IgE** muy baja  
concentración en plasma

Defensa frente a los parásitos



Sitios de unión del alérgeno



En países  
desarrollados



**Desencadena los procesos alérgicos**

Más del **30%** de la población en países industrializados padecen **alergia**

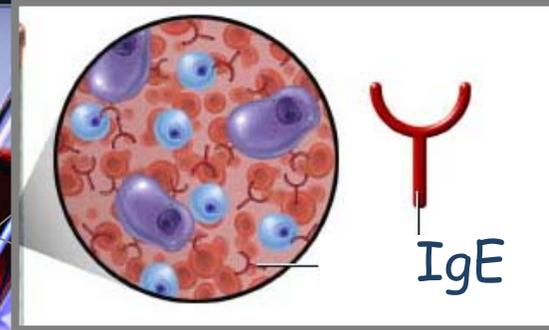
# ¡También es culpable el paciente!



Paciente alérgico  
o atópico

Reacción de  
hipersensibilidad tipo I

A veces también hay parásitos  
en los países desarrollados



Anticuerpos IgE,  
altos niveles en plasma de pacientes



Hipersensibilidad a parásitos como  
el ANISAKIS

El Anisakis es muy fácil de evitar  
**Comer pescado es  
seguro y saludable**



# ¿A qué tenemos alergia?

**EPITELIOS**



**ALIMENTOS**



**ÁCAROS**



**Fuentes Biológicas**

**FÁRMACOS**



**POLEN**



**VENENOS DE INSECTOS**

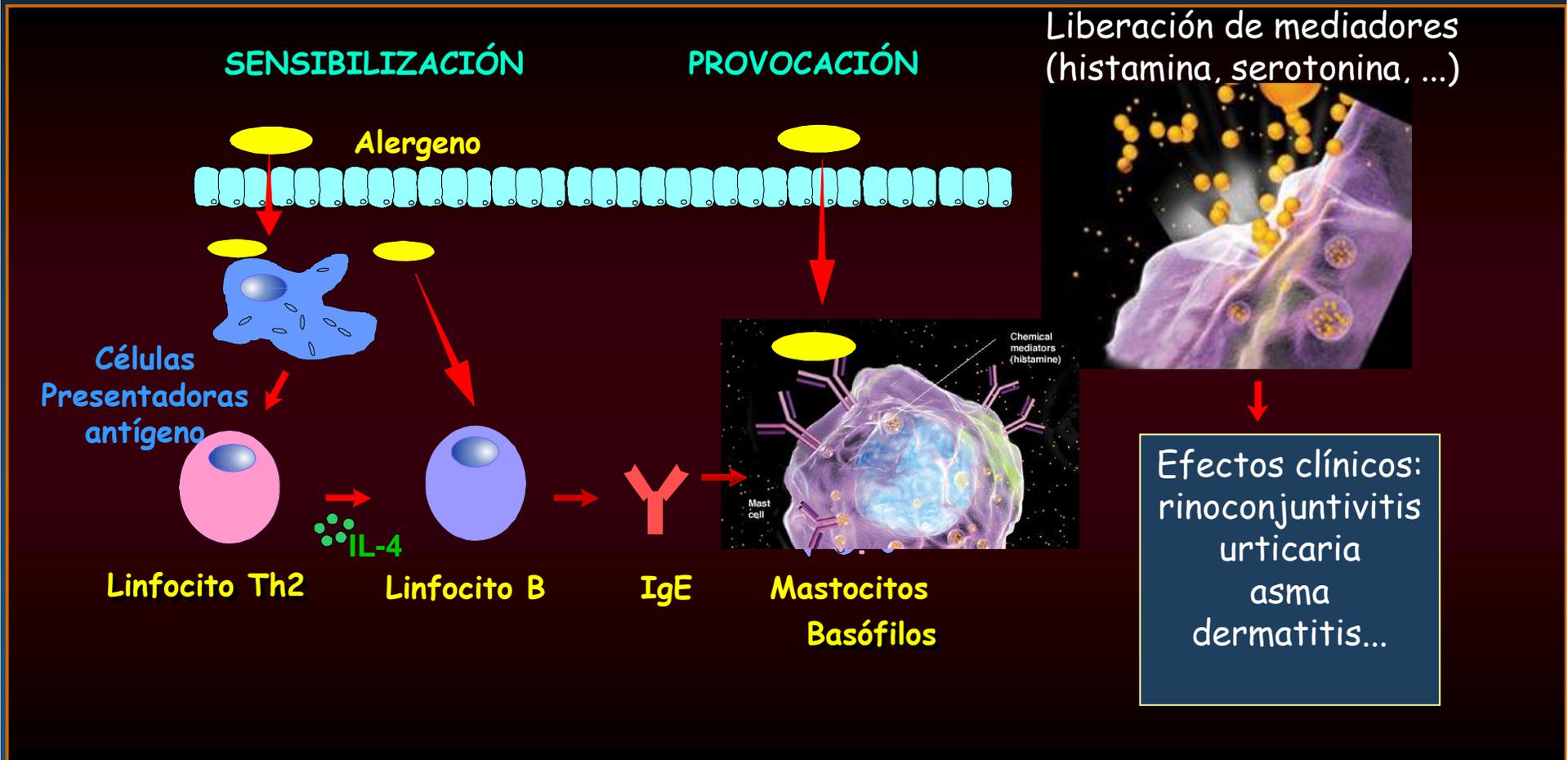


**LÁTEX**



# ¿Cómo se produce la respuesta alérgica?

Alteración del sistema inmune (↑ IgE) en respuesta a un antígeno externo (alergeno)



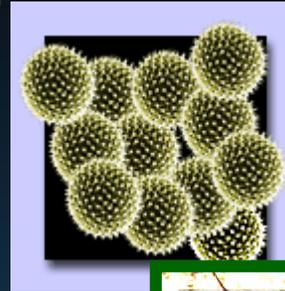
# ¿Qué vías de acceso utilizan los alérgenos para producir alergia?

## Vías de sensibilización

## Fuentes biológicas

Inhalada

Polen  
Hongos  
Epitelios  
Heces de insectos  
Ácaros del polvo

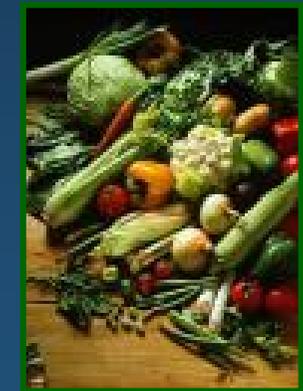


Oral

Alimentos: leche, huevos, pescado, frutas, semillas  
Antibióticos

Inyección

Veneno de insectos

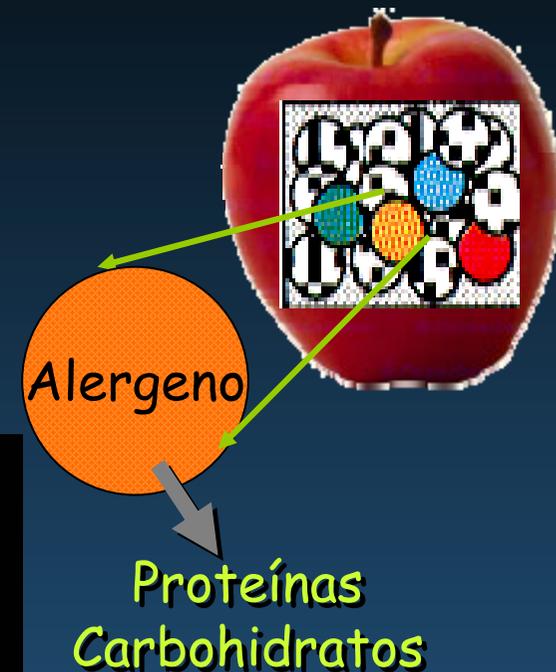
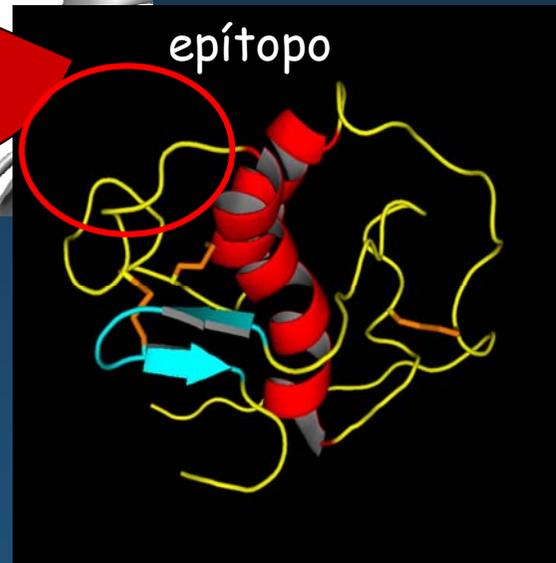
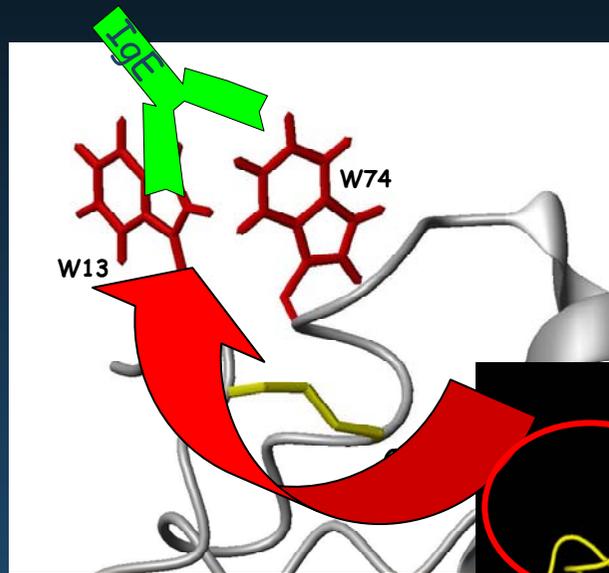


Por contacto

Látex



# ¿Qué moléculas son capaces de desencadenar una respuesta alérgica?



Propiedades de los alergenos

Solubles  
Pequeños  
Estables

# ¿Cuáles son los síntomas clínicos más frecuentes?

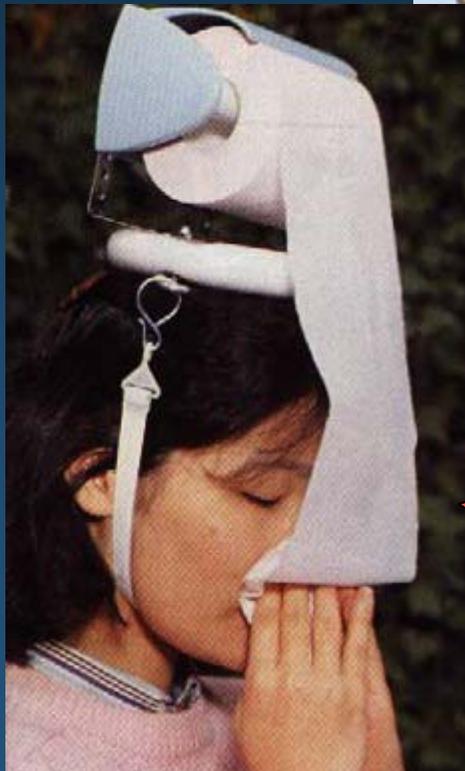


Conjuntivitis

Urticaria



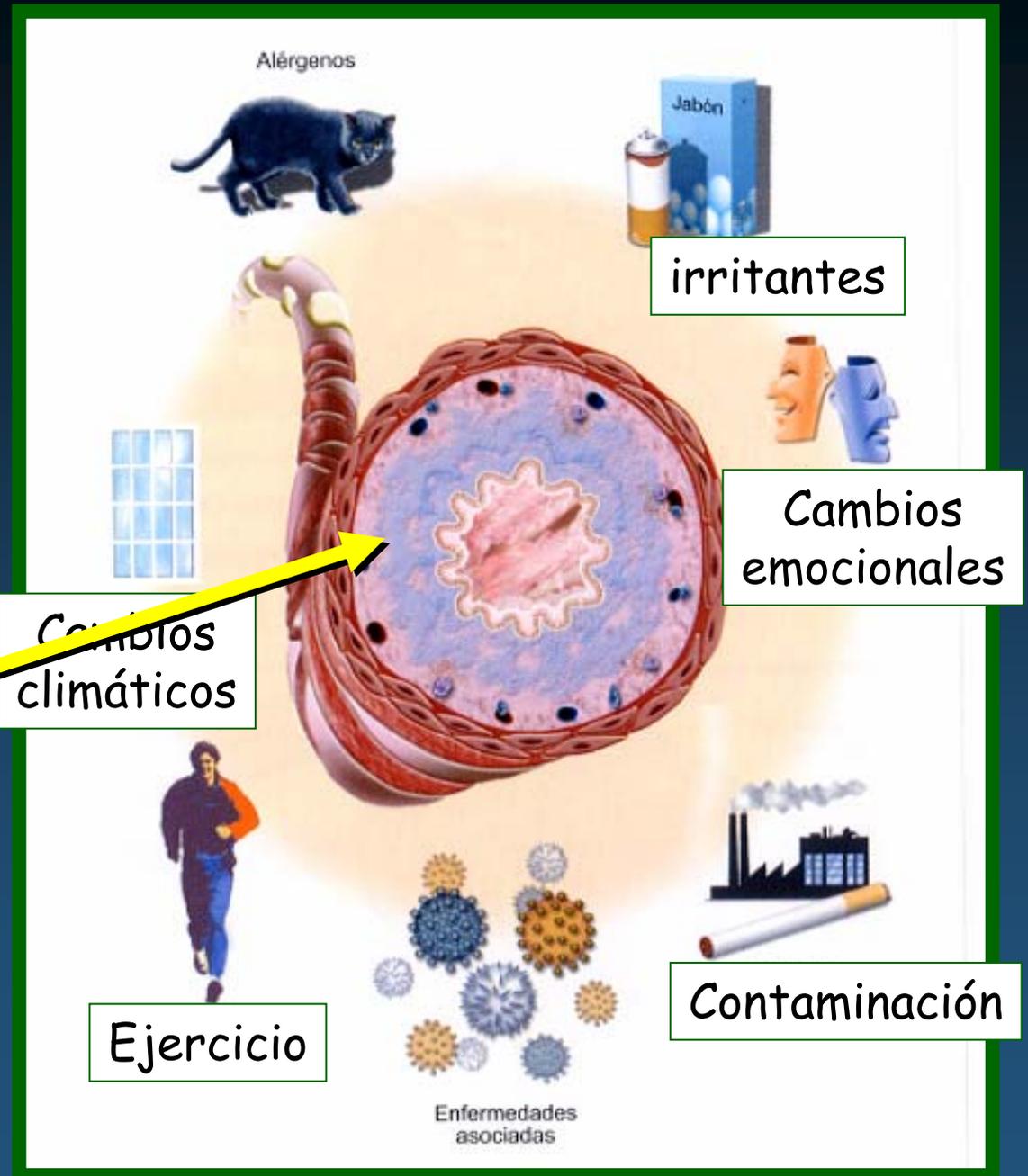
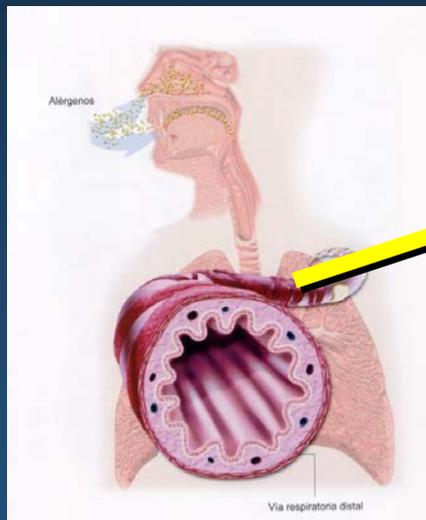
Asma



**iiReacción inmediata!!**

Problemas  
gastrointestinales  
Shock anafiláctico

Algunos síntomas de la alergia, como el asma o la rinitis se agravan con:



# ¿Qué factores contribuyen a la alergia?

Problema multifactorial

## FACTORES INTRÍNSECOS

Características genéticas  
Edad  
Sexo

## FACTORES EXTRÍNSECOS

Propiedades moleculares de los alergenos  
Contaminación ambiental  
Dieta  
Estilo de vida

## Hipótesis de la higiene

Hay un incremento de la prevalencia de la alergia en países industrializados

Ambientes limpios  
vacunación  
Antibióticos

Ausencia de un entorno microbiano en la infancia aumenta el riesgo de sufrir alergia

# ¿Tenemos síntomas todo el año?

**Estacional**

**Pólenes**

**Perenne**

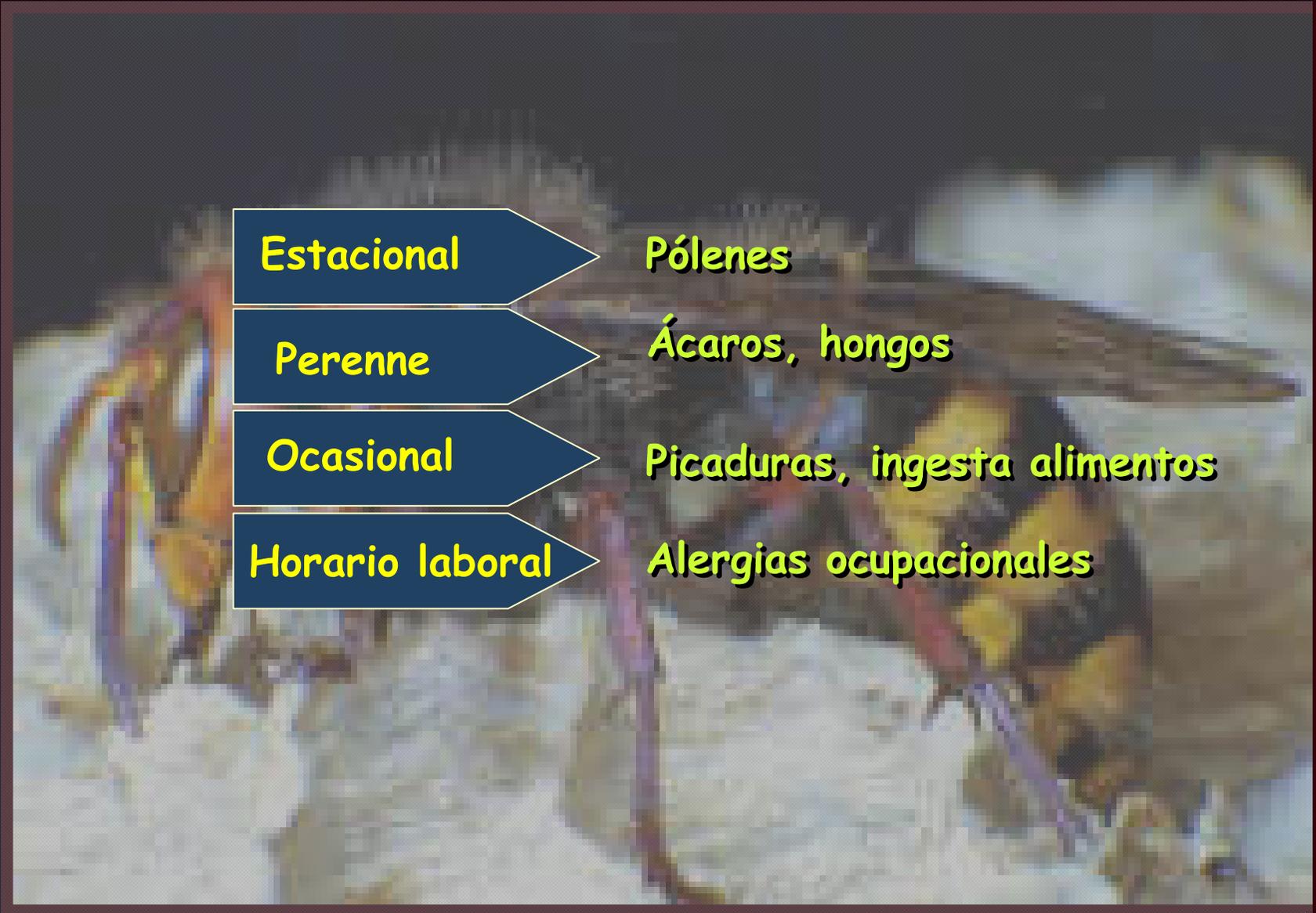
**Ácaros, hongos**

**Ocasional**

**Picaduras, ingesta alimentos**

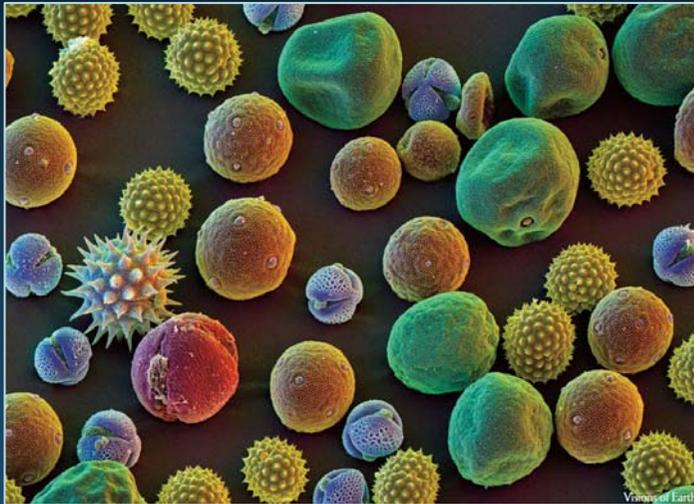
**Horario laboral**

**Alergias ocupacionales**



## Polinosis

REQUISITO IMPRESCINDIBLE:  
ser anemófilos (más ligeros, plantas  
sin flores)



## Pólenes ¿de qué especies?

### Árboles



*Olivo*



*Ciprés*



*Abedul*

### Malezas

### Gramíneas



*Phleum pratense*

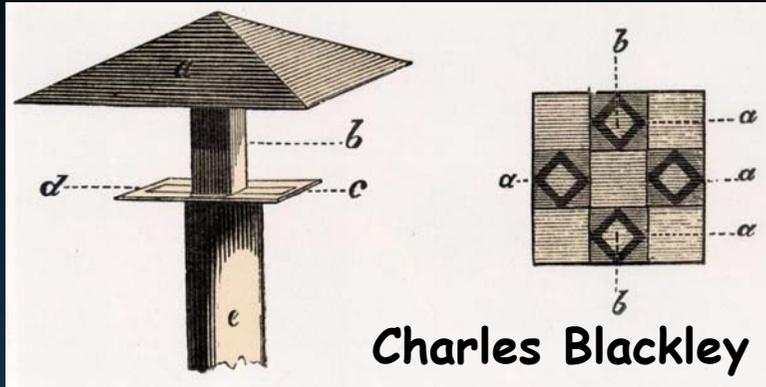


*Salsola kali*

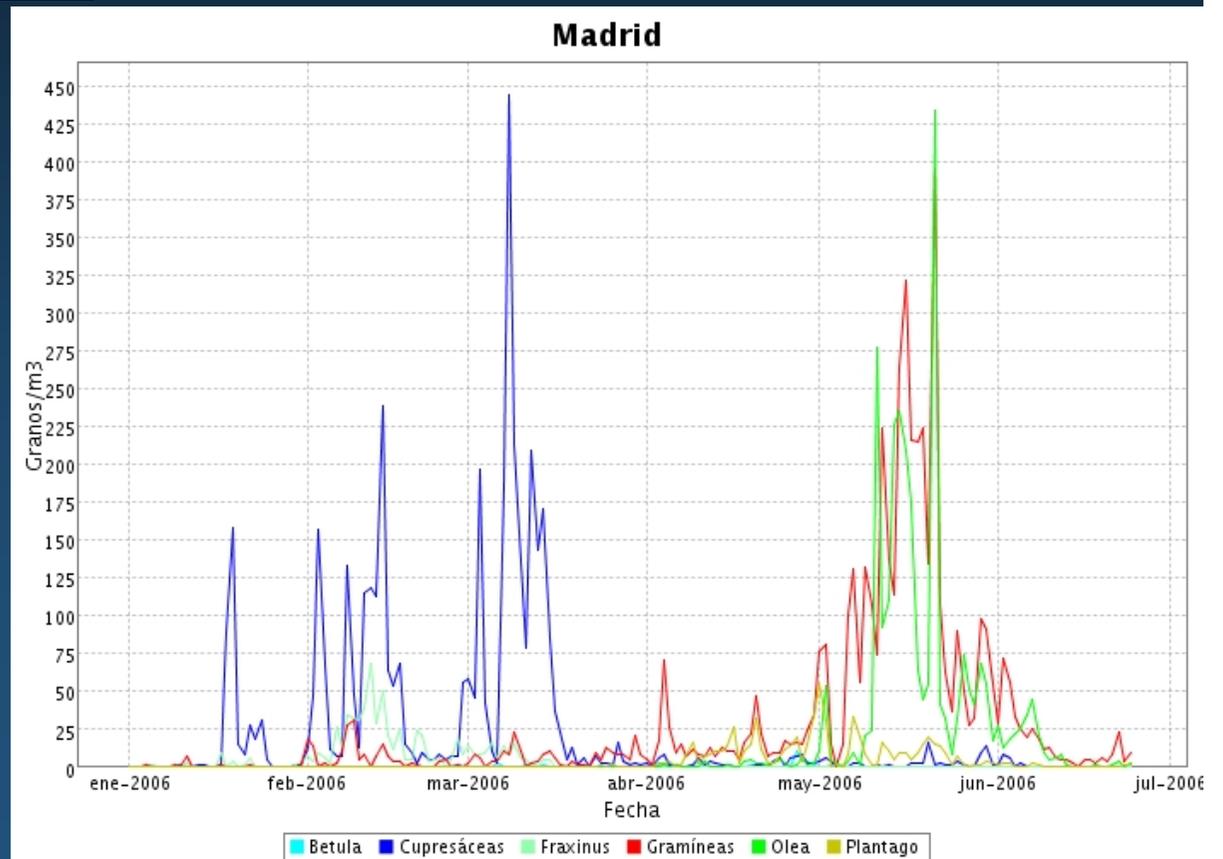


*P. judaica*

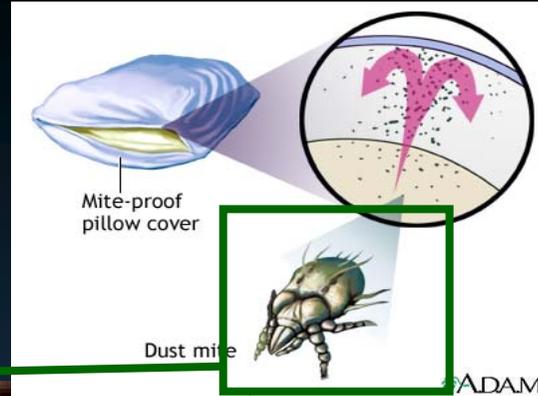
# ¿Cómo se lleva a cabo el recuento de granos de polen?



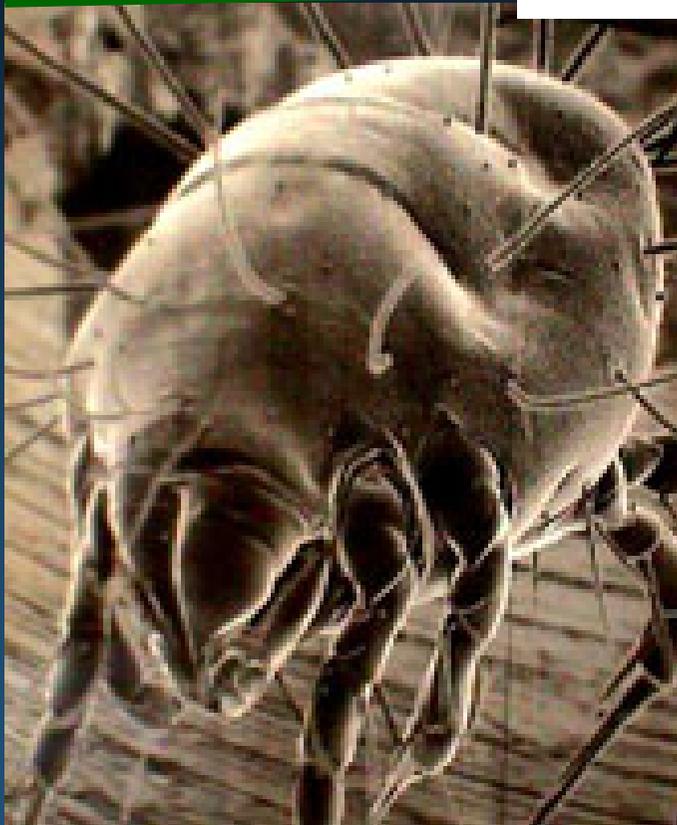
## Contador de polen



# Alergia a ácaros



Aunque se sea muy limpio.....

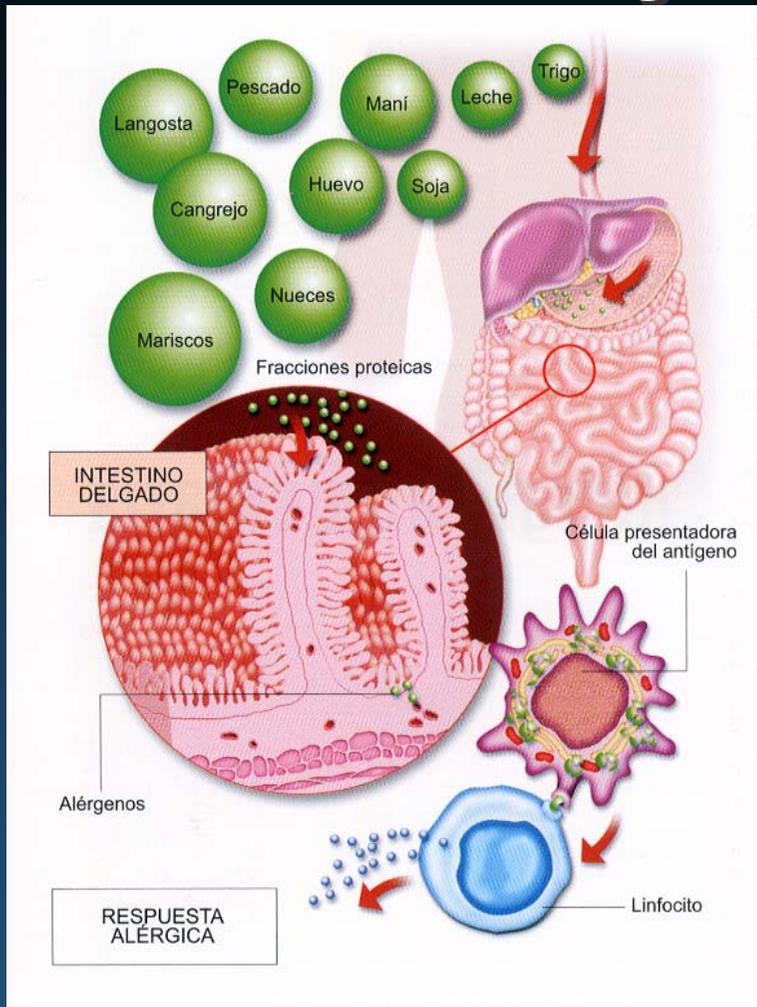


Zonas húmedas y poco aireadas  
Alfombras, almohadas y mantas



Alergia perenne

# Alimentos alergénicos más frecuentes



Problemas gastrointestinales,  
urticaria, shock anafiláctico  
6-8% niños y 2% adultos



*Pescados y mariscos*



*leche*



*Legumbres*



*Frutos secos*



*Especias*



*Castaña*



*aguacate*



*Frutas*



*Hortalizas*

# Importancia de la preparación de los alimentos en su potencia alergénica

1. Diferente alergenicidad en distintas partes del alimento

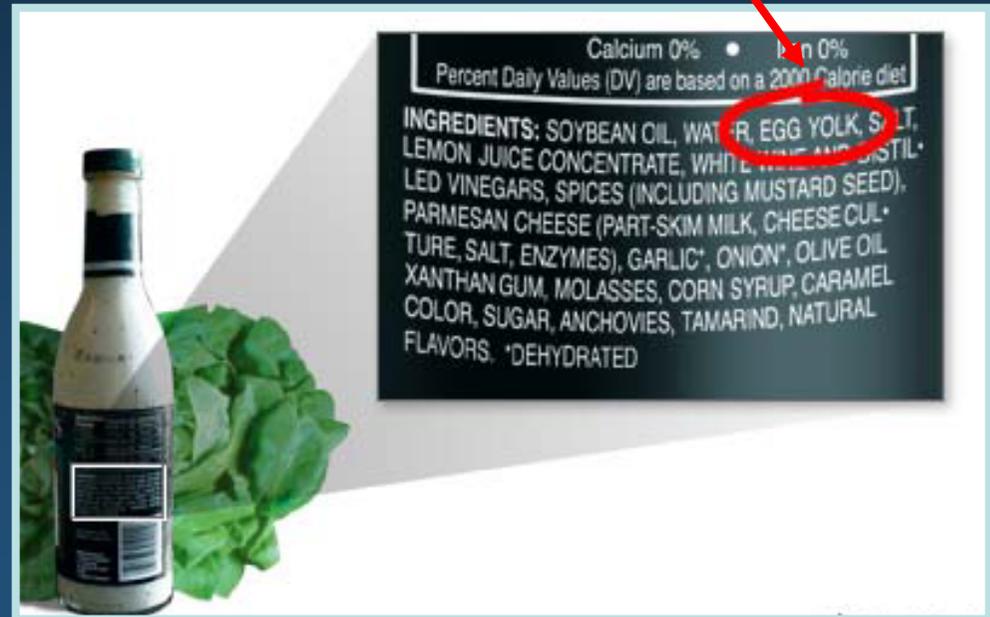
Melocotón pelado o con piel



2. ¿Cocinados o crudos?  
Apio, patata, pimiento

¡Etiquetado muy importante!

3. Alergenos ocultos:  
MOSTAZA



# iiAlergia al trabajo!! → ALERGIA OCUPACIONAL

Asma de carpintero



Veterinarios



Personal sanitario



Asma de panadero

Peluquería  
Esteticistas  
Usuarios de plásticos  
Pinturas  
Granjeros  
Personal de limpieza  
Trabajadores textiles  
Industria electrónica  
Personal hospitalario  
Soldadores  
Impresores  
Procesado de marisco  
Trabajadores forestales  
Campesinos  
Fabricantes de alfombras  
Etc,

Uno de los problemas más importantes para el diagnóstico de la alergia...

## REACTIVIDAD CRUZADA

Alergenos comunes entre especies distintas

PÓLENES-PÓLENES  
PÓLENES-ALIMENTOS  
POLÉNES-ALIMENTOS-LÁTEX

If Allergic to:	Risk of Reaction to at Least One:	Risk:
<b>A legume*</b> peanut	<b>Other legumes</b> peas  lentils  beans	5%
<b>A tree nut</b> walnut	<b>Other tree nuts</b> brazil  cashew  hazelnut	37%
<b>A fish*</b> salmon	<b>Other fish</b> swordfish  sole	50%
<b>A shellfish</b> shrimp	<b>Other shellfish</b> crab  lobster	75%
<b>A grain*</b> wheat	<b>Other grains</b> barley  rye	20%
<b>Cow's milk*</b> 	<b>Beef</b> hamburger	10%
<b>Cow's milk*</b> 	<b>Goat's milk</b> goat	92%
<b>Cow's milk*</b> 	<b>Mare's milk</b> horse	4%
<b>Pollen</b> birch  ragweed	<b>Fruits/vegetables</b> apple  peach  honeydew	55%
<b>Peach*</b> 	<b>Other Rosaceae</b> plum  pear  cherry	55%
<b>Melon*</b> cantaloupe	<b>Other fruits</b> watermelon  banana  avocado	92%
<b>Latex*</b> latex glove	<b>Fruits</b> avocado  banana	35%
<b>Fruits</b> kiwi  avocado  banana	<b>Latex</b> latex glove	11%

# ¿Cómo se diagnostica la alergia en la actualidad?

Provocación de una respuesta inflamatoria local para identificar la fuente alérgica responsable (Reacción de Prausnitz y Küstner)

Prausnitz y Küstner test (1926)

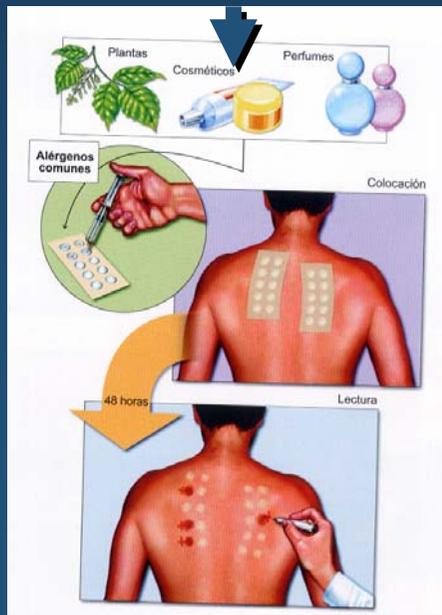


Pruebas 'in vivo'

Test cutáneo (SPT)



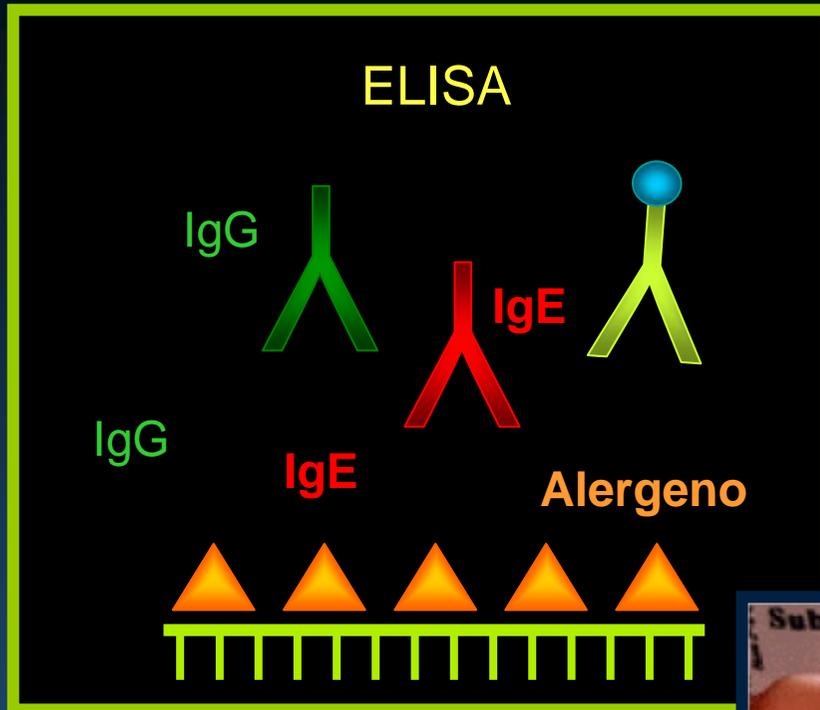
Provocación oral



Espirometría

Pruebas 'in vitro'

# ¿Cómo se diagnostica la alergia?



Técnicas para medir  
**IgE**

ELISA o RAST  
(1978)



S Johanson



Placas de policarbonato  
con 96 pocillos

# ¿Cómo se trata la alergia?

## 1. Tratamiento paliativo: Inmunoterapia inespecífica farmacoterapia



Antihistamínicos  
Corticoides

## 2. Tratamiento terapéutico: Inmunoterapia específica

Dosis crecientes del extracto alérgico

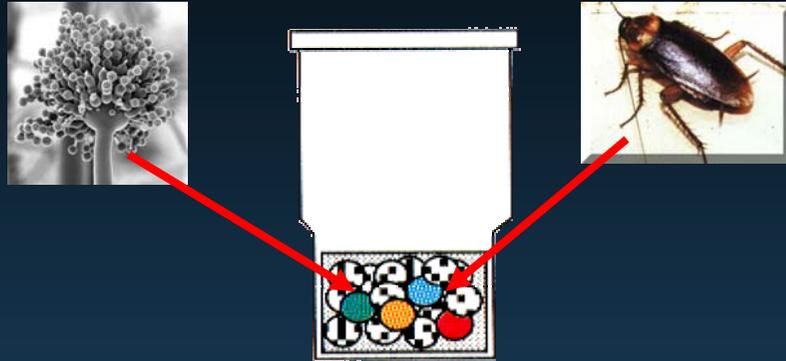
Objetivo

**DESENSIBILIZACIÓN DEL PACIENTE**

## 3. Otros: Evitación del alimento



# ¿Son adecuados los extractos para el diagnóstico y la inmunoterapia?



Homogeneizado del material

## Diferencias entre lotes

Se administran concentraciones variables sobre todo en inmunoterapia es gravísimo

## Inestabilidad de alergen

## Presencia de productos contaminantes

Lípidos, polisacáridos, pigmentos,...

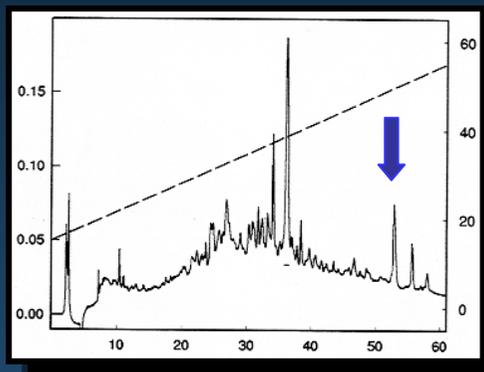
Calidad insuficiente



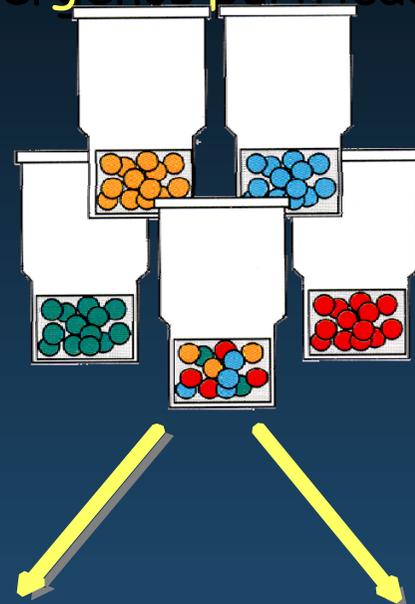
Diagnóstico incompleto  
Inmunoterapia ineficaz

# Una buena alternativa a...

Extractos naturales  
inadecuados

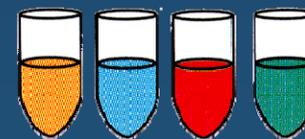


Mezclas de  
alergenos purificados

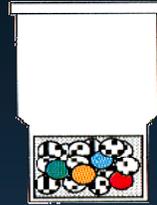
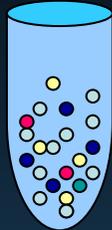


**Recombinante**      **Natural**

Productos bien definidos  
Cuantificación de los alergenos  
Ausencia de productos no deseados



# Inconvenientes del uso de los alergenicos naturales



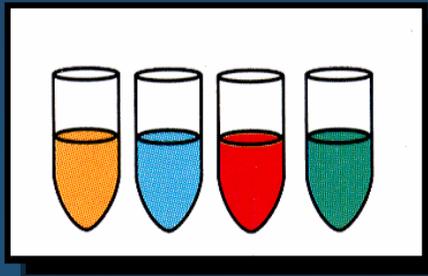
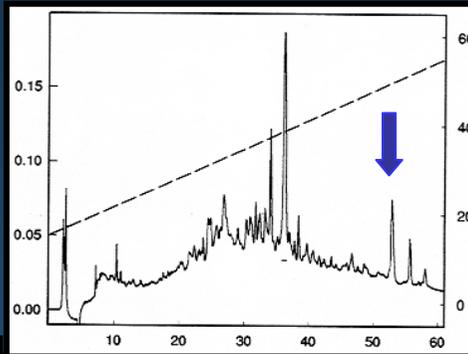
Cantidad limitada del material  
**BAJO RENDIMIENTO**



**Material biológico**

Cromatografías

Purificación



Alergenicos purificados

# LA ALTERNATIVA de las proteínas recombinantes

DNA del alergen

DNA bacteriano

ligación

gen de resistencia a antibiótico

DNA recombinante

Inserción en la célula

Célula huésped

Producción del alergen

Producción ilimitada  
Molécula homogénea  
Estabilidad  
Posibilidad de modificaciones

1ª proteína recombinante SOMATOSTATINA (1972)  
Paul Berg (Premio Nobel 1980)

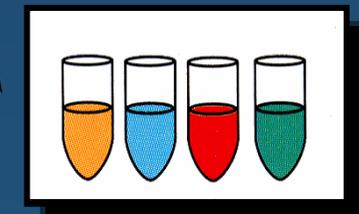
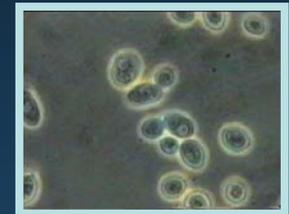
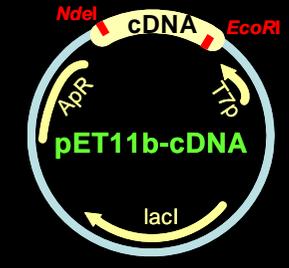
1. Incorporación del cDNA en el plásmido

2. Inserción en el huésped

3. Cultivo: Producción

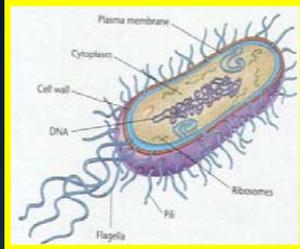
4. Purificación

Alergenos puros

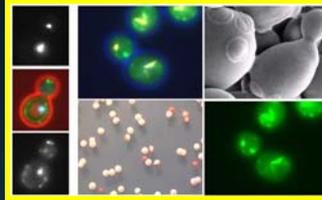


# ¿Cuántos sistemas para producir proteínas recombinantes?

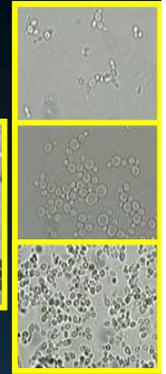
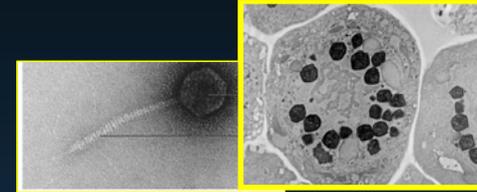
## BACTERIAS



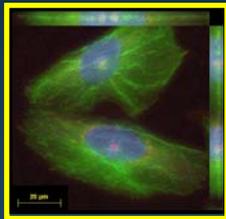
## LEVADURAS



## CÉLULAS DE INSECTO



## CÉLULAS DE MAMÍFEROS

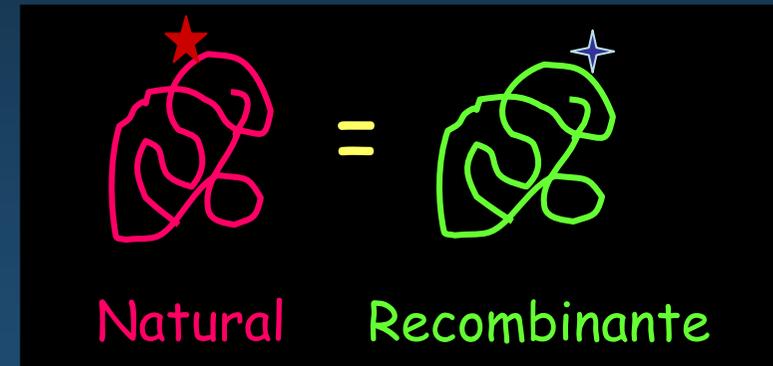


## PLANTAS



y después.....

Comprobar su equivalencia estructural e inmunológica



# EL FUTURO: Materiales

Desarrollo de nuevas vacunas  
frente a la alergia

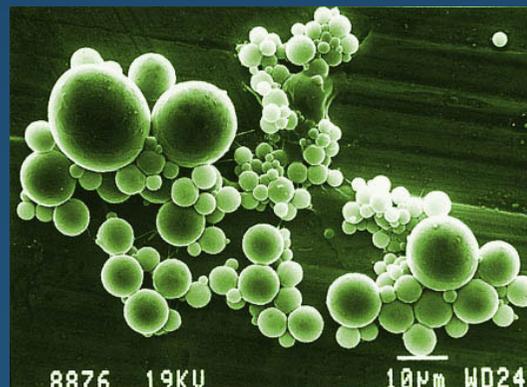
ALERGENOS PUROS RECOMBINANTES

ALERGENOS MUTANTES Hipoalergenos



NUEVAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

NUEVOS VEHÍCULOS



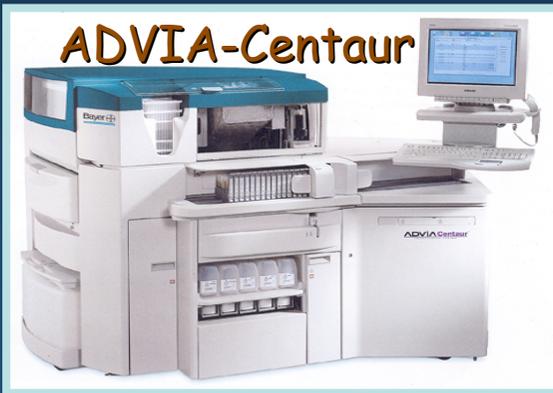
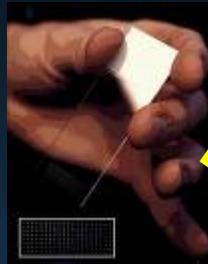
Fermentadores



Organismos vivos

# EL FUTURO: Métodos

## "Microchips" de ALERGENOS

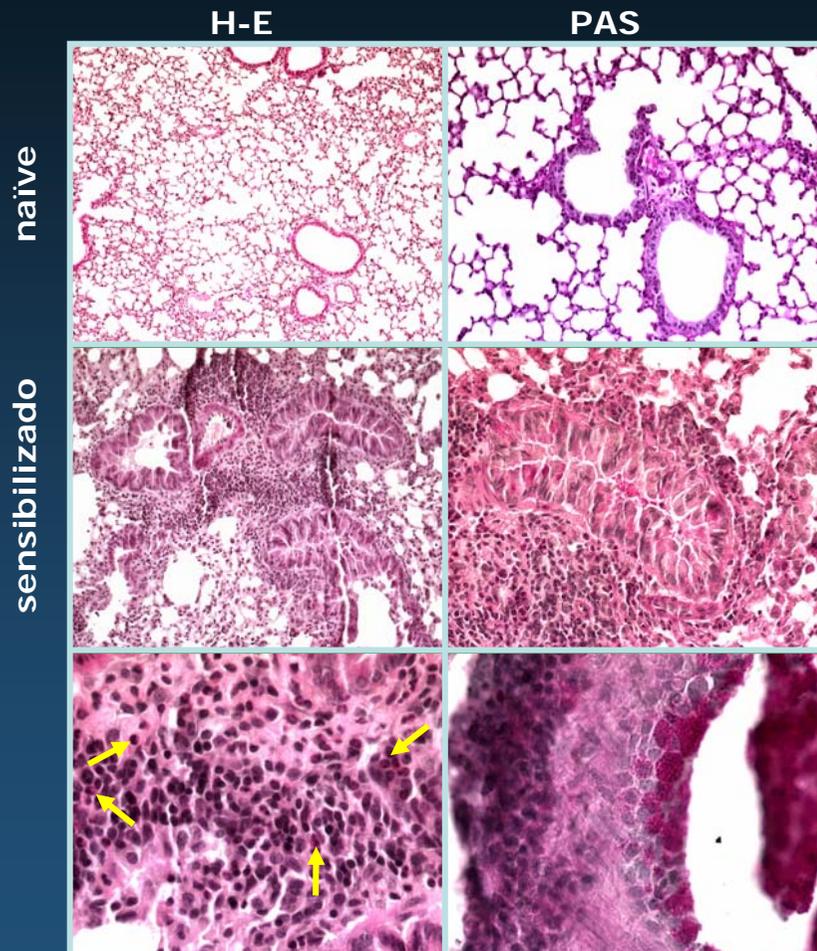


120 alergenos/chip

Robots de "screening"

# En el presente y en el futuro hay que poner a punto

Por ejemplo un ratón alérgico a polen de olivo



Y aunque no estén de acuerdo los defensores de los animales..... la utilidad de los modelos animales



Estudio de la alergia tipo I

Evaluación preclínica de nuevos tratamientos profilácticos y terapéuticos de la alergia