

Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas

Volumen **11**
Volume

Número **3**
Number

Septiembre-Diciembre **2002**
September-December

Artículo:

Características bioquímicas y
moleculares de alergenios del látex de
Hevea brasiliensis

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Colegio Mexicano de Alergia, Asma e Inmunología Pediátrica, AC

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com



Características bioquímicas y moleculares de alergen del látex de *Hevea brasiliensis*

QFB César Augusto Sandino Reyes López,* Dra. Adela Rodríguez Romero**

RESUMEN

En los últimos años las reacciones de hipersensibilidad de tipo I, ocasionadas por algunas proteínas del látex de *Hevea brasiliensis* (hule), se han incrementado de forma importante hasta llegar a ser un problema de salud pública ocupacional en muchos países. Esto ha generado un interés especial por entender las bases moleculares e inmunológicas del reconocimiento de estos alergen por las IgE's de personas alérgicas a este material. Recientemente se han realizado una gran cantidad de estudios moleculares e inmunológicos sobre los alergen del látex, lo que ha permitido que once proteínas del hule sean consideradas como las principales que participan en la sensibilización de las personas y se les ha asignado una nomenclatura oficial. Estos estudios sentarán las bases para el desarrollo de mejores métodos de diagnóstico y proveerán de nuevas herramientas para emplearse en procesos de inmunoterapia.

Palabras clave: Alergenos, látex, *Hevea brasiliensis*, métodos de diagnóstico.

ABSTRACT

In recent years, type I hypersensitivity reactions produced by some latex proteins from Hevea brasiliensis (rubber), have importantly been increased becoming a public health problem in many countries. This has generated a special interest for understanding the molecular and immunological basis of allergen recognition by the IgE's, in persons allergic to latex. Recently, several biochemical and immunological studies on latex allergens have been performed, indicating that eleven proteins are responsible of causing sensitization in patients; therefore, they have been given an allergen nomenclature designation. These studies will be useful in the development of diagnostic tools, as well as in immunotherapy.

Key words: Allergens, latex, *Hevea brasiliensis*, diagnostic tools.

INTRODUCCIÓN

La alergia o hipersensibilidad de tipo I es el desarrollo de una respuesta inmune desencadenada por una sustancia comúnmente inocua llamada alergen. Esta respuesta de hipersensibilidad causa daño a los tejidos y puede desarrollar una respuesta inflamatoria que desencadene en

un shock anafiláctico. En base al mecanismo que causa el daño al hospedero, la hipersensibilidad se divide en cuatro tipos: la de tipo I, que es mediada por las inmunoglobulinas de tipo E (IgE's) e induce la activación de los mastocitos y los basófilos. La hipersensibilidad de tipo II y la de tipo III son mediadas por las IgG y activan la cascada del complemento, que es una serie de even-



tos catalíticos que forman un complejo capaz de destruir las membranas celulares. Finalmente, la hipersensibilidad de tipo IV que es mediada por células T citotóxicas.¹

Los alérgenos pueden ser proteínas de fuentes muy diversas como de plantas, insectos o animales. Cuando un alérgeno entra al organismo es reconocido por el complejo formado por las IgE's y los receptores específicos para estos anticuerpos, localizados en las membranas de las células cebadas y los basófilos, provocando la liberación de histamina, leucotrienos y otros mediadores inflamatorios contenidos en los gránulos presentes en estas células y algunos otros de nueva síntesis. Esta respuesta deja sensibilizadas a las mucosas y a la piel, y predispuestas a reaccionar con el alérgeno nuevamente.²

El látex del árbol del hule (*H. brasiliensis*) es una fuente muy importante de alérgenos que se han estudiado, a partir de la década pasada, a nivel inmunológico principalmente. El primer reporte de alergia al látex lo realizó Nuter en 1979;³ sin embargo, fue hasta los años 80 en que se observó un incremento importante en el número de personas alérgicas a productos elaborados con látex. Esto ocurrió por el aumento desmesurado en el uso de guantes de hule cuando se atendían personas heridas o cuando se realizaban exámenes de fluidos corporales, ya que se había descubierto que el VIH podía transmitirse por medio de dichos fluidos. Aunado a esto, el uso de condones como medida de prevención al contagio de VIH ha contribuido al aumento en el número de personas que tienen contacto con productos elaborados con látex. Por otra parte, el avance en la tecnología de las intervenciones quirúrgicas ha sido acompañado del desarrollo de accesorios elaborados con látex como catéteres, equipos de venoclisis, torniquetes, etc., además de que el uso del mismo en artículos del hogar como balones, zapatos deportivos, ligas, etc., se ha incrementado aceleradamente en los últimos años. De esta forma, las estimaciones más recientes en los EUA muestran que del 10 al 18% de los trabajadores del área de la salud sufren de alergia al látex. En México no se cuenta con estudios estadísticos formales que nos permitan estimar la cantidad de personas que son afectadas por los alérgenos del látex; sin embargo, se ha observado que la producción de guantes de látex en México aumentó de 74.1 millones de pares en 1994 a 113.3 millones de pares en 1998.⁴⁻⁶

El látex es el citoplasma de las células laticíferas del árbol del hule (*H. brasiliensis*), el cual contiene más de 200 proteínas distintas, que constituyen alrededor del 1% de dicho material.⁷ Del total de proteínas, 15 con masas moleculares de 4.7 kDa a 57 kDa, son las que se han reconocido como las que provocan las respuestas alérgicas. Once tienen designadas una nomenclatura

oficial por el Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos y las otras cuatro no la poseen.⁸

Los principales alérgenos del hule son los que se han denominado como Hev b 1 a Hev b 11. Éstos además muestran reactividad cruzada con algunos alérgenos de alimentos como el aguacate, el kiwi, el plátano y con algunos aeroalérgenos que afectan la mucosa respiratoria, principalmente los derivados de pólenes.⁹

En una revisión realizada por Breiteneder y Scheiner en 1998,⁸ reportaron que los alérgenos del látex producen diferentes tipos de reacción en los diferentes grupos de pacientes alérgicos al látex. El 81% de los pacientes con espina bífida (EB), que son alérgicos al látex, producen IgE's principalmente contra los alérgenos Hev b 1; el 83% para Hev b 3; el 56% para Hev b 5 y sólo el 27% para Hev b 6.02. Por otra parte, el 75% de los pacientes alérgicos al látex que tienen como ocupación la industria y/o centros de salud, desarrollan anticuerpos IgE principalmente contra Hev b 6.02 (heveína), el 21% para Hev b 6.01 (proheveína), el 23% para Hev b 7 y el 21% para Hev b 2. Recientemente se han obtenido datos muy interesantes sobre el alérgeno Hev b 8 o profilina. En estos estudios el 100% de los pacientes alérgicos al látex que padecen de EB desarrollaron IgE's para la Hev b 8, y el 95% de los trabajadores de la salud (TAS) alérgicos a este material también desarrollan IgE's para este alérgeno. Ninguno de los pacientes que presentaban alergia a frutas desarrollaron anticuerpos para la profilina del látex.⁸ Por lo que se refiere a caracterización de alérgenos, los mismos autores realizaron una recopilación de los estudios moleculares de alérgenos de látex reportados hasta 1998. De los alérgenos con nomenclatura oficial asignada se han reportado sus pesos moleculares y puntos isoeléctricos. De la mayoría de ellos se conoce su estructura primaria y sólo del Hev b 6.02 y del Hev b 8 su estructura terciaria. De los 4 alérgenos que no cuentan con una nomenclatura oficial, la hevamina A es la que más se ha estudiado. De este alérgeno se ha reportado ya su estructura tridimensional resuelta por difracción de rayos X.¹⁰ De los otros alérgenos, entre los que se encuentran la superóxido manganeso dismutasa, la triosa fosfato isomerasa y un componente del proteosoma, se han reportado sus pesos moleculares y puntos isoeléctricos, pero no se han realizado estudios inmunológicos o moleculares detallados que permitan determinar cual es su importancia en la sensibilización de las personas alérgicas al látex.⁸

Respecto al problema de reactividad cruzada, Posch y colaboradores en 1999¹¹ proponen que las endoquitinasas de clase I presentes en el aguacate y que contienen un dominio de Hev b 6.02 en su estructura, son las responsables de este fenómeno. Se encontró que el 80% de los sueros de pacientes alérgicos al látex resultaron positivos al reconocimiento de la endoquitinasa de 31 kDa del aguacate.¹²



Por otro lado, se han realizado un gran número de estudios que están enfocados a la identificación de los epítomos de los alergenios que pueden activar a las células T y a los que pueden ser reconocidos por las células B. Para estos estudios se utilizan, en general, péptidos sintéticos cuyas secuencias de aminoácidos representan a las que se encuentran en la macromolécula. Se han tenido avances importantes en la identificación de los residuos de aminoácidos que pueden ser importantes para el reconocimiento de estos polipéptidos por las células T o B, sin embargo, se ha demostrado que la unión de los alergenios a las IgE's se ve afectada por la conformación tridimensional de éstos, lo que indica que los epítomos que son reconocidos por estos anticuerpos se forman al plegarse la proteína. A estos epítomos se les conoce como conformacionales. Por ejemplo, se ha encontrado que un alergenio de la garrapata (Der f2), al perder un enlace disulfuro por mutación de un par de aminoácidos, disminuye notablemente su capacidad de unión con las IgE. Asimismo, se ha demostrado que la conformación tridimensional de los alergenios contribuye a la alergenidad de éstos, y a la inducción de la inflamación por la respuesta alérgica. Esto último ha dificultado la identificación de los epítomos que son relevantes para que se lleven a cabo las reacciones alérgicas.¹² No obstante estos estudios, aún no se sabe a ciencia cierta si algunos elementos estructurales son los responsables de la unión con las IgE's.

En investigaciones recientes se han hecho esfuerzos por caracterizar a los alergenios que más dañan a los pacientes en todo el mundo, de esta forma se han determinado algunas características moleculares de los mismos. La importancia de dicha caracterización se ha hecho patente en la búsqueda de alternativas profilácticas que combatan, de forma eficaz, a las alergias que cada día afectan a más personas en todo el mundo. Asimismo, es importante en el desarrollo de pruebas diagnósticas integrales para la detección temprana de las alergias.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS BIOQUÍMICAS Y MOLECULARES DE LOS ALERGENIOS DEL LÁTEX DE *H. BRASILIENSIS*

Alergenios con nomenclatura oficial asignada

Hev b 1

El Hev b 1 o factor de elongación del hule es una proteína de 137 residuos de aminoácidos con una masa molecular de 14.6 kDa. Se ha observado *in vitro* que participa en la polimerización del isopreno, monómero presente en el látex de *H. brasiliensis*, que le confiere las características de resistencia, flexibilidad y duración a los artículos elaborados con este material.¹³ Este alergenio puede aislarse de las partículas de látex

mediante el uso de detergentes, obteniéndose con un grado de pureza importante. Se ha descrito su estructura primaria¹⁴ así como el gen que codifica para su secuencia de aminoácidos.¹⁵ El Hev b 1 fue la primera proteína caracterizada como alergenio del látex y desde 1996 ya se habían identificado los epítomos lineales que son reconocidas por IgE's de pacientes alérgicos al Hev b 1.^{16,17} Recientemente se describió su expresión en *Escherichia coli*, lo que permitirá contar con cantidades suficientes para realizar estudios moleculares e inmunológicos.¹⁸

La frecuencia de sensibilización para este alergenio es de alrededor del 80% para niños alérgicos al látex con EB, y del 50% para TAS con alergia al látex.¹¹

Hev b 2

Fue descrito por primera vez como alergenio por Sunderasan en 1995.¹⁹ Este alergenio es una β -1,3-glucanasa que cataliza la hidrólisis de polímeros de β -1,3-glucanos. Los glucanos son los componentes principales de la pared celular de los hongos filamentosos, por lo que esta enzima sirve de protección para la planta. Este alergenio se encuentra clasificado dentro de la familia de proteínas relacionadas con la patogénesis de clase 2 (PR-2).²⁰⁻²²

El Hev b 2 es una proteína glicosilada de 374 aminoácidos con un peso molecular calculado de 41.3 kDa; sin embargo, la masa molecular estimada por electroforesis en geles de poliacrilamida en presencia de dodecil sulfato de sodio (SDS-PAGE por sus siglas en inglés) es de 35 kDa aproximadamente. Esto podría ser explicado considerando que los azúcares que se encuentran unidos a este polipéptido pueden cambiar su movilidad electroforética.²¹ Se ha estimado que entre el 20% y 60% de las personas alérgicas al látex producen IgE's específicas para este alergenio.¹¹

La secuencia de aminoácidos de esta proteína está altamente conservada en plantas.²⁰ Esto podría explicar la antigenicidad cruzada con alergenios de otras fuentes, no obstante, hasta la fecha no se han realizado estudios moleculares enfocados a determinar cuáles son los motivos estructurales relevantes para su alergenidad y antigenicidad cruzada.

Hev b 3

El Hev b 3 es un alergenio que se puede extraer de las partículas del látex de *H. brasiliensis* que tienen un diámetro de 70 nm. No se sabe con precisión cuál es su actividad biológica en la planta, pero se ha propuesto que participa en la biosíntesis del hule. En 1996 Yeang²⁴ y colaboradores reportaron que esta proteína sufre fragmentación aun cuando se almacena a -20° C, produciéndose moléculas de entre 5 y 24 kDa. Este alergenio afecta al 83% los niños alérgicos al látex, principalmente a los que sufren de EB.²⁵



De este alérgeno se ha reportado su clonación, expresión y su secuencia, mostrando una identidad del 47% con el Hev b 1 y del 54% con la proteína PvSRP de alubia, que está relacionada con el estrés provocado por metales pesados. El cDNA del Hev b 3 codifica para una proteína ácida de 204 residuos de aminoácidos con un pI de 4.8 y una masa molecular de 22.3 kDa.²⁶

Recientemente se han reportado los aminoácidos que son importantes para la activación y proliferación de células T de individuos alérgicos al látex, destaca el epítipo formado por los aminoácidos 103 a 114 de este alérgeno, el cual presenta reactividad con células T del 50% de estas personas.²⁷

Se ha observado que los anticuerpos producidos por algunas personas en contra de este alérgeno pueden unirse también al Hev b 1 y que en otros casos se producen anticuerpos que sólo se unen con alguno de los dos alérgenos. Por otro lado, también existe un epítipo lineal que es reconocido exclusivamente por niños alérgicos con EB. Estas observaciones sugieren que estas proteínas contienen regiones en su superficie que pueden ser similares. La caracterización de estas regiones pueden proporcionar información relevante sobre los motivos estructurales que pueden ser importantes en la alergenidad de estos polipéptidos.²⁸

Hev b 4

Este alérgeno es una proteína ácida (pI 4.5) presente en el citosol de las células laticíferas del árbol de *H. brasiliensis*, que forma parte de un complejo llamado microhéllice. En 1996 Sunderasan y colaboradores describieron esta proteína como un polipéptido que puede ser unido por IgE's de personas alérgicas al látex.¹⁹ La proteína pura tiene un peso molecular de 50 a 57 kDa y se ha visto que se encuentra como homodímero. La secuencia del extremo amino terminal no muestra homología con ninguna proteína reportada a la fecha. Hasta este momento no se han reportado estudios moleculares adicionales y se desconoce su importancia en la sensibilización de personas alérgicas al látex.^{8,11}

Hev b 5

Es uno de los principales alérgenos del látex, afecta al 92% de los TAS y al 50% de los niños con EB.^{8,29} En 1996 dos grupos reportaron la clonación y expresión del Hev b 5 simultáneamente. Este alérgeno consta de 151 residuos de aminoácidos, con un pI de 3.5 y una masa molecular calculada de 16 kDa, pero su desplazamiento electroforético en geles de SDS-PAGE corresponde a una masa molecular de 36 kDa, lo cual sugiere que se encuentra como un homodímero en estas condiciones. La secuencia de aminoácidos del Hev b 5 tiene alrededor del 50% de identidad con una proteína del kiwi, fruta con la que frecuentemente se ha observado antigenicidad cruzada en pacientes alérgi-

cos al látex. A la fecha se desconoce su actividad biológica en el árbol del hule.^{29,30}

En 1999 Beezhold y colaboradores reportaron algunos epítipos lineales para las IgE's de personas sensibilizadas por este alérgeno.³¹ Ellos destacan que los residuos que son reconocidos por estos anticuerpos no muestran homología con ningún otro alérgeno reportado incluyendo a la proteína del kiwi con la que tiene 50% de identidad; esto es, los epítipos lineales se encuentran en las regiones que no presentan similitud. Recientemente, mediante el uso de mutantes, se han identificado algunos residuos de aminoácidos importantes del Hev b 5 para su unión con las IgE's, logrando disminuir 4,500 veces su constante de unión.³²

Hev b 6.01

La proheveína es el alérgeno del látex que posiblemente más se haya estudiado hasta la fecha. Éste es un polipéptido con una masa molecular de 20 kDa. La proteína madura consta de un dominio amino terminal de 43 residuos de aminoácidos conocida como heveína (Hev b 6.02, masa molecular de 4.7 kDa) y un dominio carboxilo terminal de 144 residuos de aminoácidos y una masa molecular de 14 kDa (Hev b 6.03).³³ El Hev b 6.02 es la proteína más abundante en los lutoideos del látex, es rica en cisteínas que forman 4 puentes disulfuro. Se ha demostrado que se une de forma específica a polímeros de *N*-acetilglucosamina por lo que se le puede considerar como lectina.³⁴ También se ha observado que *in vitro* presenta propiedades antifúngicas, por lo que podría también participar en la defensa de la planta en contra de hongos.³⁵ Por otra parte, se ha propuesto que este alérgeno participa en la coagulación del látex mediante su unión a residuos de *N*-acetilglucosamina presentes en una proteína glicosilada de 22 kDa, localizada en la superficie de las partículas del látex.³⁶

Existen varios indicios de que Hev b 6.02 es un alérgeno importante ya que participa en la sensibilización del 80% de los TAS y del 50% al 86% de niños con EB. Varios reportes han demostrado que en Hev b 6.02 existen los principales epítipos para IgE's producidas contra el Hev b 6.01 y que el Hev b 6.03 participa en menor grado en la sensibilización de pacientes alérgicos al látex. Este alérgeno se encuentra de forma abundante en los guantes elaborados con látex de *H. brasiliensis* y se ha demostrado que tiene características moleculares y propiedades inmunológicas similares a las que presenta la proteína extraída del látex sin procesar, lo que indica que resiste el proceso de manufactura sin modificaciones importantes.³⁷⁻³⁹

Adicionalmente se ha reportado la clonación y expresión del Hev b 6.01 y de los dominios Hev b 6.02 y Hev b 6.03, con características similares a las de los alérgenos purificados del látex, en lo que se refiere a su capacidad de unirse a las IgE's. Además, se han identificado



los epítomos lineales que son reconocidos por las IgE's producidas por pacientes alérgicos al Hev b 6.01 y al Hev b 6.02.^{40,41}

Otro aspecto importante de este alérgeno es que su secuencia de aminoácidos ha mostrado estar conservada en gran medida en proteínas que participan en los procesos de defensa de plantas. Principalmente, se ha determinado en las quitinasas de clase I, enzimas que hidrolizan la quitina presente en la pared celular de hongos e insectos. Estas enzimas se identifican precisamente por contar con un dominio parecido al Hev b 6.02 en su secuencia.⁴² Por lo expuesto anteriormente, se ha propuesto que esta proteína es una de las principales que participan en la antigenicidad cruzada entre látex y plantas o frutas.⁴³ A la fecha se ha podido comprobar que algunas personas con IgE's contra Hev b 6.02 pueden reconocer proteínas con actividad enzimática de quitinasa en plátano, aguacate y kiwi principalmente.^{11,44-47}

El Hev b 6.02 es uno de los pocos alérgenos de los cuales se conoce su estructura tridimensional en estado cristalino y en solución. Además se ha elucidado la estructura del complejo Hev b 6.02-quitobiosa utilizando técnicas de resonancia magnética nuclear.⁴⁸⁻⁵¹ Recientemente se ha resuelto la estructura del Hev b 6.02 a 1.5 Å de resolución con técnicas de difracción de rayos-X, lo que permitirá conocer con más detalle aspectos estructurales de la superficie de este alérgeno, así como la presencia de otras moléculas unidas en sitios específicos. (Rodríguez-Romero A. (2002) *et al.* Manuscrito en preparación).

A pesar de la gran cantidad de información con la que se cuenta de este alérgeno, a la fecha no se ha podido determinar cuál o cuáles son los motivos estructurales que participan en la sensibilización de personas alérgicas al Hev b 6, que permitan el diseño de moléculas hipoalérgicas que puedan ser empleadas en los procesos de inmunoterapia seguros y eficaces.

Hev b 7

En 1996 Beezhold y colaboradores reportaron un alérgeno del látex que es reconocido por un número importante de TAS y niños con EB. Este alérgeno es una proteína del tipo de la patatina, proteína de almacenamiento, que participa en la protección de la planta de la papa.⁵² Recientemente, se ha reportado la clonación y caracterización de este alérgeno y de varias isoformas que presentan reactividades similares en su unión a las IgE's. El cDNA de este alérgeno codifica para una proteína de 388 residuos de aminoácidos con una masa molecular de 42.9 kDa.⁵³⁻⁵⁵

Los estudios de prevalencia difieren en los porcentajes de niños y adultos que son sensibilizados con este alérgeno. En adultos se ha estimado que la prevalencia es del 8% al 61% y en el caso de niños varía del 3% al 40%. Estos resultados pueden tener esa variación tan

importante debido a que se utilizaron diferentes técnicas *in vitro* para su estudio y las poblaciones que se estudiaron son de distintos grupos de riesgo. Adicionalmente se usaron diferentes isoformas del Hev b 7 en estos estudios.⁵⁶

Hev b 8

Este alérgeno pertenece a una familia de proteínas estructurales llamadas profilinas. En 1995 Vallier la describió como una proteína que se une a las IgE's de personas alérgicas al látex.⁵⁷ Esta profilina es una cadena polipeptídica de 131 residuos de aminoácidos y una masa molecular de 14.5 kDa.⁵⁸ Las profilinas tienen conservados los residuos que participan en la unión a actina, componente de los microfilamentos del citoesqueleto en plantas y animales. La identidad en la secuencia de aminoácidos entre ellas es muy variable (20% a 80% aproximadamente); sin embargo, su estructura tridimensional está altamente conservada. Recientemente la estructura tridimensional de este alérgeno fue resuelta por difracción de rayos X a 3.1 Å de resolución, encontrándose una gran similitud con otras profilinas reportadas.

Hev b 9

Esta proteína alérgica presenta actividad de enolasa y tiene una masa molecular de 48 kDa. Las enolasas son enzimas que participan en la glucólisis y en la gluconeogénesis en las células eucarióticas y procarióticas y poseen secuencias altamente conservadas en la mayoría de los organismos que las producen. Este alérgeno fue el primero descrito de *Saccharomyces cerevisiae*, y se ha observado antigenicidad cruzada con enolasas provenientes de una gran variedad de hongos, levaduras y mohos. Recientemente se reportó la secuencia de aminoácidos y nucleótidos de la enolasa del látex.⁵⁹ Estudios inmunológicos demuestran que este alérgeno participa en la sensibilización del 14% de las personas alérgicas al látex.

Hev b 10

Este alérgeno es un polipéptido con actividad de manganeso superóxido dismutasa que participa en la sensibilización de pacientes alérgicos al látex.⁶⁰ Estudios inmunológicos realizados con esta proteína recombinante revelaron que solamente 2 de 20 pacientes alérgicos al látex producen IgE's específicas en su contra. En estos ensayos se detectaron también anticuerpos específicos contra antígenos de *Aspergillus fumigatus*, lo cual sugiere reactividad cruzada entre el Hev b 10 y otras manganeso superóxido dismutasas.⁶¹

Hev b 11

Recientemente se reportó a este alérgeno como una quitinasa de clase I de 33 kDa. Como todas las quitinasa-



sas de esta clase, esta proteína presenta un dominio de unión a quitina conocido como dominio de heveína. La secuencia de aminoácidos de este dominio tiene 58% de identidad con el Hev b 6.02. Por otro lado, en estudios recientes se ha observado que la unión de las IgE's a la proteína recombinante rHev b 11 puede ser inhibida hasta en un 87% con Hev b 6.02.⁶² Por otra parte, sólo el 15% de los pacientes alérgicos a frutas que producen anticuerpos contra rHev b 11 mostraron reactividad contra el Hev b 6.02. Estos resultados sugieren que existen regiones del Hev b 11 que inmunogénicamente son distintas a las que se encuentran en el Hev b 6.02, o bien que están en una región diferente de donde se encuentra el dominio de heveína.

ALERGENOS SIN NOMENCLATURA OFICIAL ASIGNADA EN EL LÁTEX DE *H. BRASILIENSIS*

Hevamina

Ésta es una enzima con actividad de lisozima y quitinasa, que también está relacionada con la protección del árbol del hule en contra de insectos, hongos y bacterias.⁶³ Esta proteína pertenece al grupo 3 de proteínas relacionadas con la patogénesis (PR-3). En el aspecto estructural se conoce la secuencia de aminoácidos completa⁶⁴ así como su estructura tridimensional a 1.8 Å de resolución.¹⁰ Este alérgeno participa muy poco en la sensibilización de pacientes alérgicos al látex, sólo 1 de 29 personas alérgicas al látex producen IgE's específicas en contra de la hevamina; sin embargo, se ha observado que este polipéptido se encuentra en los guantes de látex y que conserva su actividad enzimática,

lo que sugiere que esta enzima también resiste el proceso de manufactura.⁶⁵

Quitinasa de clase II, triosa fosfato isomerasa y componente de proteosoma

Estas proteínas han sido identificadas como posibles alérgenos en el látex secuenciando su extremo amino terminal y comparando estas secuencias con bancos de datos de proteínas. Aún no se han caracterizado a nivel molecular o inmunológico, por lo que se desconoce su importancia en la sensibilización de personas alérgicas al látex.⁶⁰

DISCUSIÓN

El fenómeno de hipersensibilidad de tipo I ha cobrado gran importancia a nivel mundial debido al dramático incremento en el número de personas que se ven afectadas por esta patología. La predisposición genética, las condiciones ambientales y la frecuencia de exposición a los alérgenos son las principales características observadas que parecen participar de forma importante durante la sensibilización de las personas.

En el caso de la alergia al látex se ha despertado un interés creciente por estudiar y comprender las características moleculares que participan en la respuesta de hipersensibilidad ocasionada por algunas proteínas presentes en los productos elaborados con este material.

La gran mayoría de los estudios realizados a los alérgenos del látex han sido enfocados principalmente al área inmunológica y en menor grado al área molecular. El *cuadro 1* resume las características moleculares

Cuadro I. Características moleculares de los principales alérgenos del látex.

Alérgeno	Función en la planta	Epítomos lineales para células T o B	Estructura tridimensional
Hev b1	Biosíntesis del látex	TyB	No
Hev b 2	Defensa	No	No
Hev b 3	Biosíntesis del látex	T y B	No
Hev b 4	Estructural	No	No
Hev b 5	Desconocida	B	No
Hev b 6.01	Protección y coagulación del látex	T y B	No
Hev b 6.02	Protección y coagulación del látex	T y B	Sí
Hev b 7	¿Protección?	No	No
Hev b 8	Estructura y señalización	No	Sí
Hev b 9	Biosíntesis de nutrientes	No	No
Hev b 10	Eliminación de radicales libres	No	No
Hev b 11	Protección	No	No
Hevamina	Protección	No	Sí
Quitinasa de clase II	Protección	No	No
Triosa fosfato isomerasa	Biosíntesis de nutrientes	No	No
Componente de proteosoma	Catabolismo de proteínas	No	No



que se han descrito de los alérgenos del látex. Como se puede observar en este cuadro, la secuencia de nucleótidos y de aminoácidos de los principales alérgenos de *H. brasiliensis* es conocida y también está descrita su función para la mayoría de ellos. Es importante resaltar que muchos de ellos juegan un papel importante en la protección y defensa de la planta. Por otro lado, a la fecha únicamente se cuenta con las estructuras tridimensionales de dos de los principales alérgenos de este material. El estudio detallado de la estructura tridimensional de estas proteínas permitirá identificar cuáles son los residuos de aminoácidos que, por su accesibilidad y características en la molécula, podrían estar participando en la unión con las IgE's. Estos estudios también permitirán encontrar los posibles motivos estructurales que son compartidos entre los alérgenos que han sido identificados como los responsables de la antigenicidad cruzada entre el látex y frutas o plantas. Estos conocimientos podrán ser utilizados en el diseño de moléculas hipoalérgicas que sirvan para el diagnóstico de la alergia al látex y en los procesos de inmunoterapia específica.

BIBLIOGRAFÍA

- Janeway AC, Travers P. *Immunobiology*, 2ª ed., London, Curren Biology Ltd. 1996; p. 11: 3-11:9.
- van Neerven RJ, Ebner C, Yssel H, Kapsenberg ML, Lamb RJ. T-cell responses to allergens: epitope-specificity and clinical relevance. *Immunology Today* 1996; 17: 526-532.
- Nuter A. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979; 101: 597-598.
- Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. *XII Censo General de Población y Vivienda*. 2002.
- <http://www.anesth.com/lair/latex/contents.html>
- <http://www.latexallergy.net/historymain.htm>
- Nel A, Gujuluva Ch. Latex antigens: identification and use in clinical and experimental studies including cross reactivity with food and pollen allergens. *Ann Allergy Asthma & Immunol* 1998; 81: 388-398.
- Breiteneder H, Scheiner O. Molecular and immunological characteristics of latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 83-92.
- Ferreira MB, Carlos AG. Latex: a complex allergy. *Allerg Immunol* 1999; 31: 18-21.
- Terwisscha SA, Hennin M, Dijkstra BW. The 1.8 Å resolution structure of hevamina, a plant chitinase/lysozyme and analysis of the conserved sequence and structure motifs of glycosyl hydrolase family 18. *J Mol Biol* 1996; 262: 243-257.
- Posch A, Wheeler CH, Chen Z, Flagge A, Dunn MJ, Papentuss F, Raulf-Hemsoth M, Baur X. Class I endochitinase containing a hevein domain the causative allergen in latex-associated avocado allergy. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 667-672.
- Bufe A. The biological function of allergens: Relevant for the induction of allergic diseases? *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117: 215-219.
- Mark SD, David R. Rubber Elongation Factor from *Hevea brasiliensis*. Identification, characterization, and role in rubber biosynthesis. *J Biol Chem* 1989; 264: 18608-18617.
- Mark SD, William JH, Bell J, William K, David RL. Amino acid sequence of rubber elongation factor protein associated with rubber particles in *Hevea latex*. *J Bio Chem* 1989; 264: 18618-18626.
- Goyvaerts E, Dennis M, Light D, Chau NH. Cloning and sequencing of the cDNA encoding the rubber elongation factor of *Hevea brasiliensis*. *Plant Physiol* 1991; 97: 317-321.
- Chen Z, Van Kampen V, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Allergenic and antigenic determinants of latex allergen Hev b 1: peptide mapping of epitopes recognized by human, murine and rabbit antibodies. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 406-415.
- Czuppon AB, Chen Z, Rennert S, Engelke T, Meyer HE, Heber M, Baur X. The rubber elongation factor of rubber trees (*Hevea brasiliensis*) is the major allergen in latex. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 690-697.
- Rhis AP, Chen Z, Schumacher S, Rozynek P, Cremer R, Lundberg M, Raulf-Heimsoth M, Petersen A, Baur X. Recombinant Hev b 1: large-scale production and immunological characterization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1285-1292.
- Sunderasan E, Hamzah S, Hamid S, Ward MA, Yeang HY, Cardoso MJ. Latex B-serum b-1,3-glucanase (Hev b 2) and a component of the microhelix (Hev b 4) are major latex allergens. *J Nat Rubb Res* 1995; 10: 82-99.
- Midoro-Horiuti T, Brooks EG, Goldblum RM. Pathogenesis-related proteins of plants as allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 261-71.
- Subroto T, van Koningsveld GA, Schreuder HA, Soedjanaatmadja UM, Beintema JJ. Chitinase and beta-1,3-glucanase in the lutoid-body fraction of *Hevea latex*. *Phytochemistry* 1996; 43: 29-37.
- Meade JB, Weissman NA, Beezhold HD. Latex allergy: past and present. *Int Immunopharmacology* 2002; 2: 225-238.
- Kurup VP, Yeang HY, Sussman GL, Bansal NK, Beezhold DH, Kelly KJ, Hoffman DR, Williams B, Fink JN. Detection of immunoglobulin antibodies in the sera of patients using purified latex allergen. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 359-369.
- Yeang YH, Cheong FK, Sunderasan E, Hamzah S, Chew PN, Hamid S, Hamilton GR, Cardoso JM. The 14.6 kD rubber elongation factor (Hev b 1) and 24 kD (Hev b 3) rubber particle proteins are recognized by IgE from patients with spina bifida and latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 628-39.
- Alenius H, Palosuo T, Kelly K, Kurup V, Reunala T, Mäkinen-Kiljunen S, Turjanmaa K, Fink J. IgE reactivity to 14-kD and 27-kD natural rubber proteins in latex-allergic children with spina bifida and other congenital anomalies. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102: 61-66.
- Wagner B, Krebitz M, Buck D, Niggemann B, Yang HY, Han KH, Scheiner O, Breiteneder H. Cloning, expression, and characterization of recombinant Hev b 3, a *Hevea brasiliensis*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1084-1092.
- Bohle B, Wagner B, Vollmann D, Buck D, Niggemann B, Szépfalusi Z, Scheiner O, Breiteneder H, Ebner C. Characterization of T Cell Responses to Hev b 3, an allergen associated with latex allergy in spina bifida patients. *J Immunol* 2000; 164: 4393-4398.
- Banerjee B, Kanitpong K, Fink JN, Zussman M, Sussman GL, Kelly KJ, Kurup VP. Unique and shared IgE epitopes of Hev b 1 and Hev b 3 in latex allergy. *Mol Immunol* 2000; 37: 789-798.
- Slater JE, Vedvick T, Arthur-Smith A, Trybul DE, Kekwick RGO. Identification, Cloning, and sequence of a major allergen (Hev b 5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem* 1996; 271: 25394-25399.



30. Akasawa A, Hsieh LS, Martín BM, Liu T, Lin Y. A Novel Acidic Allergen, Hev b 5, in latex. Purification, cloning and characterization. *J Biol Chem* 1996; 271: 25389-25393.
31. Beezhold DH, Hickey VL, Slater JE, Sussman GL. Human IgE-binding epitopes of the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1166-1172.
32. Beezhold DH, Hickey VL, Sussman GL. Mutational analysis of the IgE epitopes in the latex allergen Hev b 5. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 1069-1076.
33. Lee HI, Broekaert WF, Raikhel NV. Co-and post-translational processing of the hevein preprotein of latex of the rubber tree (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem* 1991; 266: 15944-15948.
34. Garcia-Hernandez E, Zubillaga RA, Rojo-Dominguez A, Rodriguez-Romero A, Hernandez-Arana A. New insights into the molecular basis of lectin-carbohydrate interactions: a calorimetric and structural study of the association of hevein to oligomers of *N*-acetylglucosamine. *Proteins* 1997; 29: 467-77.
35. Parijs JV, Broekaert WF, Goldstein IJ, Peumans WJ. Hevein: an antifungal protein from rubber-tree (*Hevea brasiliensis*) latex. *Planta* 1991; 183: 258-264.
36. Gidrol X, Chrestin H, Tan HL, Kush A. Hevein, a lectin-like protein from *Hevea brasiliensis* (Rubber Tree) is involved in the coagulation of latex. *J Biol Chem* 1994; 269: 9278-9283.
37. Alenius H, Kalkkinen N, Reunala T, Turjanmaa K, Palosuo T. The Main IgE Binding epitope of a major latex allergen, prohevein, is present in its *N*-terminal 43-amino acid fragment, hevein. *J Immunol* 1996; 156: 1618-1625.
38. Chen Z, Posch A, Lohaus C, Raulf-Heimsoth M, Meyer HE, Baur X. Isolation and identification of hevein as a major IgE-binding polypeptide in *Hevea* latex. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 402-409.
39. Ylitalo L, Alenius H, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Environmental and occupational disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 659-664.
40. Banerjee B, Wang X, Kelly KJ, Fink JN, Sussman GL, Kurup VP. IgE from latex-allergic patients binds to cloned and expressed B cell epitopes of prohevein. *J Immunol* 1997; 159: 5724-5732.
41. Rozynek P, Posch A, Baur X. Cloning, expression and characterization of the major latex allergen prohevein. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1418-1426.
42. Collinge DB, Kragh KM, Mikkelsen JD, Nielsen KK, Rasmussen U, Vad K. Plant chitinases. *Plant J* 1993; 3: 31-40.
43. Blanco C, Diaz-Perales A, Collado C, Sánchez-Monge R, Aragoncillo C, Castillo R, Ortega N, Alvarez M, Carrillo T, Salcedo G. Class I chitinases as potential panallergens involved in the latex-fruit syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 507-513.
44. Lavaud F, Prevost A, Cossart C, Guerin L, Bernard J, Kochman S. Allergy to latex, avocado pear, and banana: Evidence for 30 kD antigen in immunoblotting. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 557-564.
45. Ahlroth M, Alenius H, Turjanmaa K, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T. Cross-reacting allergens in natural rubber latex avocado. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 167-173.
46. Mikkola JH, Alenius H, Kalkkinen N, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Hevein-like protein domains as a possible cause for allergen cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1005-1012.
47. Diaz-Perales A, Collada C, Blanco C, Sanchez-Monge R, Carrillo T, Aragoncillo C, Salcedo G. Cross-reactions in the latex-fruit syndrome: A relevant role of chitinases but not of complex asparagine-like glycosylated glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 681-687.
48. Rodríguez-Romero A, Ravichandran KG, Soriano-García M. Crystal structure of hevein at 2.8 Å resolution. *FEBS* 1991; 291: 307-309.
49. Andersen NH, Cao B, Rodríguez-Romero A, Arreguín B. Hevein: NMR Assignment and assessment of solution-state folding for the agglutinin-toxin motif. *Biochemistry* 1993; 32: 1407-1422.
50. Asensio JL, Cañada FJ, Bruix M, Rodríguez-Romero A, Jiménez-Barbero J. The interaction of hevein with *N*-acetylglucosamine-containing oligosaccharides. Solution structure of hevein complex to chitobiose. *Eur J Biochem* 1995; 230: 621-633.
51. Asensio JL, Cañada FJ, Bruix M, Rodríguez-Romero A, Jiménez-Barbero J. NMR investigations of protein-carbohydrate interactions: refined three dimensional structure of the complex between hevein and methyl betachitobioside. *Glycobiology* 1998; 8: 569-577.
52. Beezhold DH, Sussman GL, Kostayl DA, Chang N. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 416-422.
53. Kostyal DA, Hickel VL, Noti JD, Sussman GL, Beezhold DH. Cloning and characterization of a latex allergen (Hev b 7): Homology to patatin, a plant PLA₂. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 355-262.
54. Sowka S, Wagner S, Krebitz M, Arij-Mad-Arif S, Yusof F, Kinaciyan T, Brehler R, Scheiner O, Breiteneder H. cDNA cloning of the 43-kDa latex allergen Hev b 7 with sequences similarity to patatins and its expression in the yeast *Pichia pastoris*. *Eur J Biochem* 1998; 255: 213-219.
55. Sowka S, Hafner C, Radauer C, Focke M, Brehler R, Astwood JD, Arij-Mad-Arif S, Kanani A, Sussman GL, Scheiner O, Beezhold DH, Breiteneder H. Molecular and immunologic characterization of new isoforms of the *Hevea brasiliensis* latex allergen Hev b 7: Evidence of no cross-reactivity between Hev b 7 isoforms and potato patatin and proteins from avocado and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1302-1310.
56. Wagner B, Buck D, Hafner C, Sowka S, Niggemann B, Scheiner O, Breiteneder H. Hev b 7 *Hevea brasiliensis* protein associated with latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 621-627.
57. Vallier P, Bolland S, Herf R, Valenta R, Deviller P. Identification of profilin as an IgE-binding component in latex from *Hevea brasiliensis*. Clinical implications. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 332-339.
58. Rihs HP, Chen Z, Rozynek P, Baur X, Lundberg M, Cremer R. PCR-based cloning, isolation, and IgE-binding properties of recombinant latex profilin. *Allergy* 2000; 55: 712-717.
59. Wagner S, Breiteneder H, Simon-Nobbe B, Susani M, Krebitz M, Niggemann B, Brehler R, Scheiner O, Hoffmann-Sommergruber K. Hev b 9, an enolase and a new cross-reactive allergen from *Hevea* latex and molds. *Eur J Biochem* 2000; 267: 7006-7014.
60. Posch A, Chen Z, Wheeler C, Dunn MJ, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Characterization and identification of latex allergens by two-dimensional electrophoresis and protein microsequencing. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 385-395.
61. Rihs HP, Chen Z, Rozynek P, Cremer R. Allergenicity of rHev b 10 (manganese-superoxide dismutase). *Allergy* 2001; 56: 85-86.
62. O'Riordain GO, Radauer C, Wagner S, Blanco C, Hoffmann-Sommergruber K, Scheiner O, Ebner C, Breiteneder H. Hev b 11, a class I chitinase from *Hevea brasiliensis* and its cross-



- reactivity with Hev b 6.02, hevein. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: S57.
63. Rozeboom HJ, Budiani A, Beintema JJ, Dijkstra BW. Crystallization of hevamine, an enzyme with lysozyme/chitinase activity from *Hevea brasiliensis* latex. *J Mol Biol* 1990; 212: 441-443.
 64. Jekel PA, Hartmann JBH, Beintema JJ. The primary structure of hevamine, an enzyme with lysozyme/chitinase activity from *Hevea brasiliensis* latex. *Eur J Biochem* 1991; 200: 123-130.
 65. Yagami T, Sato M, Nakamura A, Shono M. One of the rubber latex allergens is a lysozyme. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 677-686.

Dirección para correspondencia:
QFB César Augusto Sandino
Reyes López. Instituto
de Química, UNAM,
Circuito Exterior,
Ciudad Universitaria,
Delegación Coyoacán
C.P. 04510, México, D.F.
Tel. 56-22-45-68
Fax: 56-16-22-17
cesar_sandino@correo.unam.mx