

LA INMUNOLOGIA ¿DESDE DONDE Y HACIA DÓNDE?

*Sidney Raffel, Sc D., M. D.**

Para tratar el "¿desde dónde?" de un tema requiere de habilidad histórica; para tratar sobre el "hacia dónde" requiere sabiduría y ego. Aunque no está seguro completamente sobre su idoneidad en estas dos áreas, el autor hará lo mejor que a su alcance esté .

Es razonable atribuir el comienzo de la ciencia de la Inmunología a Edward Jenner de Inglaterra en 1795, algunos preferirán no obstante a Lady Mary Montagu un siglo más temprano. Ambos trataron de prevenir la viruela, Jenner mediante el empleo de material, inocuo para el hombre; de la viruela bovina. Lady Mary con el uso de material pustular de lesiones de viruela humana. Algunos historiadores retrocederían incluso varios siglos hasta el Emperador Persa Mitrídates, el cual esperaba decepcionar a asesinos eventuales mediante la ingestión diaria de arsénico. Fue la idea de Jenner la que floreció; usar una forma suave de un agente nocivo para estimular la resistencia protectora contra él. En su práctica médica rural Jenner observó que las ordeñadoras que habían adquirido pústulas de viruela bovina no sufrían nunca de viruela. Esta observación permitió luego que la humanidad comenzará a escapar de una de sus enfermedades más terribles. Un par de siglos luego, un milagro relacionado fue obtenido por el Dr. Donald Henderson y sus colaboradores bajo el auspicio de la OMS. Tuvieron éxito en localizar y vacunar a las últimas personas no protegidas contra esa enfermedad.

La viruela, como enfermedad, desapareció de la tierra (aún cuando hay rumores inquietantes en el sentido que algunos gobiernos pudieran guardar aún el virus con fines malsanos).

Alrededor de una centuria después de Jenner vino el torrente de deslumbrantes intelectos: Pasteur, Roux, Ehrlich, Koch, Metchnikoff, Kitasato y muchos más, ellos doblegaron varias enfermedades del hombre y los animales y de paso descubrieron sus orígenes microbianos y tóxicos. Simultáneamente, una comprensión naciente de los mecanismos subyacentes a la inmunidad vino con la teoría de las cadenas laterales para la formación de anticuerpos de Ehrlich y el descubrimiento de las células fagocitarias por Metchnikoff, así como la evidencia de algún tipo de respuesta celular más bien que humoral; deducida a partir de la hipersensibilidad retardada frente a mezclas antigénicas como la tuberculina.

Sin embargo la fuente de la inmunidad adquirida, las células responsables, permanecía como un misterio por medio siglo más. En la década de los '50, la función de los linfocitos era aún desconocida. Ellos constituían una apreciable proporción de los leucocitos circulantes, su presencia era dominante en los ganglios linfáticos y eran numerosos en los sitios de inflamación crónica. La luz se hizo en la década de los '60 cuando se resolvió el misterio de la glándula tímica. Se sabía que generaba linfocitos, pero su responsividad frente a los antígenos se descubrió sólo en 1961. Algunas células se encontraban implicadas en la inmunidad celular y otras actuaban como células ayudadoras a aquellas que producían anticuerpos (Linfocitos B de origen extra-tímico). Se necesitaron años adicionales para clarificar algunos detalles finos de importancia en estos eventos. La necesidad de la congruencia de los péptidos del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) para la presentación de antígenos a linfocitos potencialmente reactivos y el requerimiento de mensajeros químicos -las linfoquinas- para participar en éstas y otras actividades fisiológicas. También se acercaba la solución a la pregunta fundamental sobre el origen de la gran diversidad de la respuesta inmunológica. Al principio se pensaba, no sin vacilación, que ello resultaba de una "instrucción" que los antígenos propor-

* Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford-Stanford, California, U.S.A.

cionaban a las células. Tal razonamiento fue reemplazado por un enfoque Darwiniano introducido por Burnet, Lederberg y Talmage bajo el estandarte de la "selección clonal". En este punto de vista, demostrado posteriormente con amplitud, los linfocitos se encuentran genéticamente provistos con especificidades, las cuales son seleccionadas por antígenos que poseen un calce químico apropiado. A medida que progresaba el proceso de clarificación, se encontró que ello dependía de la dotación genética por una parte, pero por otra del "barajamiento" de segmentos moleculares durante la diferenciación celular y también, hasta cierto punto, de mutación somática.

Hasta aquí lo histórico. ¿Hacia dónde vamos desde aquí?. Existen, sin duda varias vías posibles, pero dos me parece a mí que son las más probables.

La primera es una pragmática, la expansión del alcance de las vacunaciones profilácticas.

La segunda tiene un horizonte más amplio, el área de la tolerancia inmunológica en sus variadas connotaciones.

En lo que se refiere a lo primero, ya hemos mencionado los triunfos de los últimos 120 años y quizá estemos al borde de obtener la derrota apocalíptica de la poliomielitis. Sin embargo, existen otras infecciones de gran importancia las cuales aún no han sido adecuadamente confrontadas entre ellas la malaria, la tuberculosis y el SIDA.

Se han sugerido nuevas formas de vacunación. Una propone que el DNA que especifica los antígenos adecuados derivados de un patógeno sea transferido a la persona que va a ser vacunada. Se pudiera pensar que el estímulo antigénico continuo que resulta de lo anterior pudiese hacer tolerante al recipiente. No obstante, las células T estimuladas aparentemente atacan a las células que producen el antígeno, las tratan como intrusas y eventualmente las eliminan.

La segunda área propuesta para el desarrollo se relaciona con la tolerancia inmunológica. Los inmunólogos desde hace mucho tiempo han tratado de entender el por qué y cómo los linfocitos no atacan al organismo del cual forman parte. Ello se remonta, por lo menos, al pronunciamiento por Paul Ehrlich del concepto del "horror autotoxicus" lo cual en verdad es una expresión de desesperanza más bien que una explicación.

Hace muchas décadas (1911) Wells y Osborne encontraron que si se alimentaba a un animal con una proteína potencialmente antigénica, se hacía refractario a una sensibilización subsecuente a ella. Observadores posteriores, sobre todo Medawar y sus colaboradores, encontraron que si un animal se exponía a un antígeno in-útero o en el periodo postnatal temprano, el animal se hacía tolerante al antígeno frente a exposiciones posteriores. Se supuso que la exposición temprana hacía que las células inmunológicas en proceso de maduración consideraran al antígeno extraño como "pro-

pio" o como "parte del propio ser". El "propio ser" reposa en un complejo de péptidos los cuales los linfocitos también comparten y que por lo tanto no desafían. Pero las sustancias extrañas se adhieren a estos mismos péptidos para ser presentadas a aquellos linfocitos que poseen receptores adecuados y esas células se activan (inmunidad celular) o se activan como ayudadoras para a su vez estimular a los linfocitos apropiados (B) que producen anticuerpos.

De alguna manera, a medida que los linfocitos maduran, aquellos que tienen apetito hacia el propio ser, lo cual evidentemente es inapropiado, son eliminados. Si no fuese así, entonces la persona que alberga a esos linfocitos sufrirá una enfermedad autoinmune. Esta enfermedad autoinmune puede ser de tipo "celular"; ésta es producida por un ataque directo de los tejidos por los linfocitos autoreactivos o en la forma de anticuerpos destructivos. En la primera categoría se encuentran la diabetes juvenil y la esclerosis en placas; en la segunda la miastenia gravis y el lupus eritematoso sistémico. Es interesante apuntar que las enfermedades "celulares" ocurren más frecuentemente en los hombres y las otras en las mujeres.

En muchas de las enfermedades autoinmunes existe una correlación de la afección con el tipo HLA. Esto sugiere que el péptido que fija al autoantígeno ofensor para su presentación a los linfocitos, se encuentra involucrado, al igual que el propio antígeno, esto es, el mensajero al igual que el mensaje (con toda probabilidad ambos) de una manera la cual está aún por resolverse. Estos extraordinarios eventos necesitan mucho estudio adicional. Un avance de lo que el futuro puede traer se encuentra en un estudio reciente sobre la miastenia gravis. El problema central en esta afección es la producción de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor para el importante neurotransmisor la acetilcolina nicotínica. ¿Cómo estorbar este anticuerpo sin dañar a los receptores o subvertir a otras células productoras de anticuerpos? El ingenioso enfoque de los autores del estudio consistió primeramente en determinar la secuencia aproximada de los aminoácidos del receptor para acetil colina. Luego fabricaron un péptido el cual es la antítesis de esa secuencia, de esa forma imitaron el grupo de combinación del anticuerpo nocivo. Inmunizaron a animales con ese péptido para así obtener lo que en esencia es un anti-anticuerpo el cual actuaría contra el anticuerpo malhechor.

No existe aún, lamentablemente, un camino análogo para la mejoría de enfermedades autoinmunes debidas a mecanismos celulares. En la esclerosis en placa quizá la síntesis de un péptido que pueda interceptar a linfocitos dañinos pudiera ser de utilidad.

El rechazo de trasplantes constituye otro caso de un daño tisular creado por mecanismos inmunológicos. No se trata solamente del rechazo del trasplante por parte del recipiente; el propio trasplante, si alberga linfocitos, puede atacar al recipiente y producir la enfermedad "injerto vs huésped". Esta última es más evidente cuando se transfieren células "tallo", hemopoiéticas para combatir la leuce-

mía o para hacer tolerante al recipiente hacia un trasplante posterior del mismo donante. De nuevo, sería muy útil tener métodos fisiológicos para bloquear esta interacción.

En suma, los inmunólogos deben crear péptidos, bloquear receptores y adivinar las maquinaciones moleculares de los mensajeros. Los humanos no podemos hacernos inmortales, pero a través de esfuerzos como los señalados arriba, la vida puede transformarse en una experiencia más larga y más disfrutable.

COMENTARIO EDITORIAL

El Prof. Sidney Raffel, fue Jefe del Departamento de Microbiología Médica e Inmunología de la Universidad de

Stanford por alrededor de un cuarto de siglo. Vio sobrevenir y participó activamente en los grandes cambios que hicieron de la Inmunología una de las áreas del conocimiento científico de mayor crecimiento y de mayor importancia conceptual. El Dr. Raffel posee además un rico bagaje de conocimiento histórico y filosófico. Fue siempre un gran maestro.

Sobre estas bases su visión y su enfoque tienen una especial relevancia. Constituye para mí una gran satisfacción traducir esta colaboración de quien fuera mi maestro.

Dr. Mauricio Gohman Yahr
Editor, Dermatología Venezolana