

Apuntes sobre el desarrollo de la inmunología

Por el Dr. HELIODORO MARTÍNEZ JUNCO**)

La inmunología se inicia cuando frente a grandes problemas de enfermedad se empieza a conocer que aquellas personas que han sobrevivido a una infección, tienen mayor grado de resistencia frente a la misma y en muchos casos no vuelven a contraerla durante la vida.

En las grandes epidemias que han azotado a la humanidad, se observaba que los enfermos podían ser atendidos por aquellos que ya habían sufrido la enfermedad sin que estos sufrieran nuevamente problema alguno.

Esta observación, unida a procedimientos empíricos observados en la costumbre china del siglo XV de la inducción profiláctica de la viruela aspirando por la nariz polvos secos procedentes de las costras para evitar la enfermedad, así como más tarde a observaciones y experiencias de Jenner en 1749, comprobando que la viruela de la vaca Vacunas i padecida por el humano, lo inmunizaba contra la viruela, creó en el desarrollo histórico de la humanidad las primeras inquietudes e interrogantes de los mecanismos por los cuales el organismo era capaz de defenderse contra el ataque de los agentes patógenos. Pasteur, interesado en el estudio de los gérmenes, empezó a interesarse más en la forma de prevenir las enfermedades causadas por ellos y entró en sus

trabajos de lleno en lo que es la inmunología experimental, pudiendo decirse que fue el primer inmunólogo de carácter experimental y a medida que iba avanzando en el conocimiento de los gérmenes, avanzaba también incrementando sus experiencias en el campo de la inmunología.

Por qué un agente virulento dejaba de serlo cambiándole el medio también o envejeciendo su cultivo? Por qué un organismo sometido a contactos con un agente patógeno envejecido a posteriori resistía la acción de un agente virulento? Todas estas interrogaciones permitieron con la experiencia de Pasteur llegar a las primeras vacunaciones y trabajar intensamente con el vibrión colérico, con el virus rábico produciéndose ya en Julio de 1885 vacunaciones efectivas. Sin embargo, la inmunización con agentes atenuados suponía siempre el riesgo de que dicho agente podía adquirir mayor grado de virulencia de manera que solamente el uso de vacunas podía permitirse en la práctica veterinaria pero para el hombre era preciso seguir buscando procedimientos más seguros y adentrarse además en el conocimiento íntimo del mecanismo de producción de la defensa.

En 1886 se produce una notable experiencia que abre nuevas interrogantes y es que gérmenes muertos por el calor, en este caso el vibrión colérico procedente de pollos eran capaces de prevenir la infección en animales similares,

demostrando que la inmunidad podía ser lograda ¹¹⁰ sólo por la presencia de gérmenes vivos atenuados, sino además por la introducción de materia orgánica muerta; todavía seguía ignorándose el mecanismo de protección, pero se empiezan a exponer hipótesis como aquella que decía que la inmunidad era producida por la desaparición en el organismo de alguna sustancia alimenticia que era consumida durante el primer ataque del germen. Este fue llamado hipótesis del agotamiento.

A este nivel la inmunología había llegado a un punto importante: "el descubrimiento de la formación de sustancias en la sangre "anticuerpos" que eran los factores esenciales en la defensa orgánica".

El descubrimiento de Roux y Jersin, Instituto Pasteur, en 1888, trabajando con la exotoxina del bacilo diftérico, condujo a esta idea, cuando se comprobó que contra la toxina inoculada a animales se formaba en la sangre de los mismos una sustancia específica neutralizante o antitoxina y que por medio de la misma la inmunidad podía ser transferida a otro animal obteniendo ya definitivamente este resultado por primera vez con la antitoxina tetánica por Von Berg y Kitasato, en el Instituto Koch de Berlín.

Se sentó pues ya el principio de que tanto en los casos de que el organismo hubiese padecido una enfermedad como en los casos de aplicar al organismo gérmenes atenuados o gérmenes muertos, el organismo era capaz de producir antídotos específicos los cuales sin ser aún identificados químicamente, fueron llamados anticuerpos.

Más tarde Erlich demostró que esta manera de reaccionar del organismo no sólo se efectuaba contra gérmenes vivos o muertos, sino además contra sustancias químicas.

Al mismo tiempo, el científico ruso Mechnikov produce grandes controversias exponiendo sus conocimientos sobre la importancia de los factores celulares en la resistencia natural del organismo. Mechnikov aceptaba plenamente la existencia del anticuerpo, pero expresaba además que la gran mayoría de los gérmenes virulentos o ¹¹⁰ que penetrasen en el organismo no eran muertos por el simple contacto con estas sustancias producidas por el organismo, sino que además existían células capaces de fagocitar y que él podía demostrar con sus experiencias. Este concepto de la fagocitosis es importante para la resistencia a las infecciones y fue aceptado después de los grandes trabajos de este científico.

Aceptadas las ideas de Mechnikov y reconciliadas las demás experiencias e investigaciones en el campo de la inmunología general, se siguió trabajando en la demostración de que cualquier proteína extraña inyectada parenteralmente procedente o no de gérmenes patógenos o de sus toxinas, era seguida inmediatamente por la formación de anticuerpos; se comprobó además que esta respuesta en anticuerpos podían ser debidas a la penetración de proteínas ¹¹⁰ transformadas a nivel del tractus digestivo y se empieza a comprobar la especificidad del anticuerpo. Sin embargo, quedaba todavía algo que aclarar. Había observaciones de experiencias en perros que sometidos a pequeñas dosis no letales de determinadas sustancias proteicas antigénicas, cuando nuevamente después de cierto tiempo se les administraba la misma sustancia, los animales en lugar de mostrar inmunidad se mostraron extraordinariamente sensibles inclusive a pequeñas dosis y muchos morían a los pocos minutos de haberlas recibido. El ejemplo más típico era el siguiente:

A un perro sano se le administraba 0.1 ml. de extracto glicerinado sin que llegara a enfermar; 22 días más tarde, la perfectamente sano, se le daba una segunda inyección con igual dosis, en pocos segundos el perro enfermaba gravemente; su respiración se vuelve angustiada y jadeante; apenas puede arrastrarse, presenta diarreas, vómitos y muere en 25 minutos. Este fenómeno de sensibilidad desarrollada frente a las primeras inyecciones o primeros contactos inclusive a sustancias relativamente inocuas fue llamado por los autores que primero la observaron como "anafilaxia", en contraste a profilaxis haciéndose observaciones desde los fenómenos de anafilaxia local descrita por Arthus en 1903, y conocido como fenómeno de Arthus, hasta las reacciones generales con muerte que anteriormente describimos.

Estas reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas, así como las tentativas para establecer su patogenia, fueron objeto de gran interés antes de la primera guerra mundial dando lugar a hipótesis muy semejantes y es hasta mucho después cuando se conoce exactamente a través del estudio bioquímico la presencia de la histamina y la liberación de la misma cuando estos fenómenos empiezan a ser comprendidos y bien explicados.

Muchos trabajos se hicieron sobre estas bases y transcurrida la última mitad del siglo pasado se podía intentar ya reunir todos los hechos conocidos y crear la armazón teórica general de la ciencia inmunológica. Se necesitaba una hipótesis para explicar no sólo cómo o por qué se producía la respuesta inmunitaria debido a la introducción de sustancias antigénicas externas, sino también porque no se producía con los constituyentes del propio organismo animal que pueden ser antígenos por otras especies.

En 1932 surge una hipótesis aceptable de un grupo de científicos que proponían que cada antígeno debía ser en su modo de obrar como una horma en el logro de la síntesis o producción del anticuerpo, adquiriendo éste la forma de aquél, dándole éste su especificidad. Los conocimientos de bioquímica y sobre todo en síntesis de proteínas y organización de citoplasma no permitió profundizar en su hipótesis y ahondar más allá de lo que podía ser una aceptación general de que el antígeno dirige la síntesis del anticuerpo sin poderse contestar todavía por qué las proteínas propias no provocan respuesta inmunitaria.

En 1949 Brunet y Felner publican una Monografía desde un punto de vista puramente biológico, titulada: "Producción de anticuerpos" y dicen que ciertas células del mesénquima se comportaban como células homologas o inactivas o como materias orgánicas extrañas.

En el primer caso no implicaban una formación de anticuerpos y sí en el segundo. Postulando que las células capaces de actuar como homologas llevaban componentes que la marcaban permitiendo así reconocerlas por su auto-carácter.

Brunet y Ferner predijeron que cualquier antígeno potencial que alcance el sistema de células encargadas del catabolismo de las sustancias heterólogas alrededor del tiempo de nacimiento o gestación, era aceptado como propia; su presencia no provocaba la producción de anticuerpos.

En 1953 se comprobó esta hipótesis inoculando a embriones de ratas de raza pura suspensiones de células de otra raza seleccionada, encontrándose que estas ratas una vez adultas, aceptaban injertos de piel procedentes de ratas de su propia raza o de la segunda, pero

no de ratas de otras razas. En otras palabras, las células de la segunda raza inoculándose a la primera eran aceptadas como propias a causa de alguna modificación de las células huéspedes durante el último período de su vida embrionaria éste es el fenómeno de la tolerancia inmunológica específica adquirida y aunque todavía el mecanismo íntimo no está claro no sólo se abrió con la experiencia de Brunet y de Felner un nuevo capítulo de gran importancia potencial en inmunología, sino además se indicó que los fenómenos biológicos de la inmunología podían ser considerados como fructíferos desde un amplio punto de vista teórico.

Hemos dicho ya que la inmunidad específica va ligada a la presencia de anticuerpos circulantes.

La sangre de cualquier animal contiene una gran cantidad de proteínas capaces de combinarse de forma más o menos específica con agentes conocidos fisiológicamente activos inhibiéndolas.

Tomemos como ejemplo los inhibidores de las enzimas proteolíticas como la tripsina, plasmina o trombina. Ninguna de estas sustancias son anticuerpos y se diferencian de las mismas en que existen en la sangre de animales normales sin que su producción esté en relación a la introducción desde el exterior de la sustancia que ellos inhiben.

Los anticuerpos se caracterizan porque su formación puede considerarse como una respuesta específica a la introducción en los tejidos del organismo de una sustancia soluble que aquél considera como extraña. Su probada característica es la de combinarse bajo ciertas condiciones fisiológicas, con la sustancia, de lo que como respuesta ha sido producido.

Es necesario que digamos que independientemente a todo lo anteriormente

expuesto, en 1938 Tiselent y Cabat demostraron la naturaleza química de los anticuerpos identificándolos como globulina gamma. Este conocimiento más la técnica introducida por Graber y Williams en 1953, conocido como inmunoelectroforesis, por medio de la cual se puede demostrar las diferentes proteínas del suero sanguíneo en su migración, a través de un campo eléctrico y donde se demuestra que el suero humano contiene 20 proteínas diferentes, nos permite perfectamente identificar no sólo ya al anticuerpo como una gammaglobulina, sino además distinguir cada una de ellas entre sí en razón a su especificidad antigénica. La proteína a que pertenecen los anticuerpos son pues globulinas gamma y diferenciadas de las otras proteínas plasmáticas por propiedades fisicoquímicas.

Se ha intentado muchas veces llegar a conocer en que difiere un anticuerpo por un antígeno determinado de un anticuerpo por otro antígeno aparte de su capacidad por combinarse con sus respectivos antígenos llegándose a conocer que los mismos son muy similares en cuanto a su estructura formada por aminoácidos. pero esto no significa sin embargo que no existe diferencia en el orden de los aminoácidos constituyentes de las cadenas, pero que todavía no ha sido posible diferenciar mediante análisis químico.

Debemos decir algo sobre anticuerpos naturales, es decir, anticuerpos que aparecen en el suero de los animales en las etapas iniciales de la vida y que no parecen responder con su presencia a ningún estímulo antigénico conocido.

Hay que diferenciar bien entre ellos como los de toxina diftérica y del virus de la poliomielitis cuando existen, que ellos son debidos a infecciones inaparentes o no diagnosticadas sufridas en la primera infancia así como otros que

son adquiridos en forma pasiva de la madre, pero tanto los de la infección in aparente como los recibidos de la madre son anticuerpos específicos; sin embargo, existen otros anticuerpos cuya presencia no puede exponerse de este modo.

Entre ellos hay las isoaglutininas la interpretación más plausible de estos anticuerpos naturales es la que representan una respuesta específica a una sustancia antigénica con la que entra en contacto el niño al iniciar su vida.

Otra sustancia que puede calificarse de anticuerpo natural es la properdina, nombre dado por Pillemer a un factor que aisló del plasma normal capaz en presencia de complemento de destruir diversos gérmenes y virus. La properdina puede aislarse del plasma tratando a éste en frío con una preparación de una sustancia llamada zimorsan derivada de la membrana de levadura.

Además de los anticuerpos específicos, de los anticuerpos normales y de las enzimas, existen en el suero otras proteínas que también tienen carácter defensivo para el organismo.

Mencionemos por ejemplo el Interferon, mecanismo muy importante en la resistencia a las infecciones víricas. Este Interferon fue descrito por primera vez en 1957 aunque era ya conocido cuando se trabajaba experimentalmente con virus en que un animal, o tejido contaminado por un virus era capaz de resistir la infección de un segundo virus. Este fenómeno a principios se le llamó interferencia viral. Un aspecto importante de este hecho es que el virus no necesita ser vivo sino que puede también ejercer su acción aún cuando haya perdido su poder patógeno por el calor o por la irradiación con luz ultravioleta.

Queremos también decir, por lo interesante que resulta, que ciertas células

que están sometidas a un proceso metabólico distinto, puede suponerse que resulten insensibles a la acción del Interferon y en efecto, esto motiva que el Interferon no evite el crecimiento del virus en células tumorales o en células embrionarias durante el primer tercio de su vida embrionaria. Este último hecho puede ser la llave del enigma del por qué la rubéola durante los tres primeros meses del embarazo, produce lesiones en el feto.

Además de todos estos mecanismos de defensa que por supuesto están sometidos a una serie de influencias como la edad, influencias hormonales, acciones inflamatorias, etc., debemos señalar también que en el organismo se producen otros procedimientos de defensa como es el ácido láctico liberado a nivel de los tejidos, como son los ácidos grasos a nivel de las secreciones sebáceas. En orden general hemos anunciado los factores más importantes que deben ser considerados dentro de la inmunología, como procedimientos de defensa del organismo; sin embargo, no pretendemos ni siquiera haber formado la silueta de lo que constituye el mecanismo íntimo de la defensa orgánica, podremos decir que actualmente más del 10% de los trabajos científicos presentados en la reunión anual de la Federación de Sociedades Americanas de Biología Experimental, están relacionados con la Inmunología o empleo de métodos inmunológicos y nos sería imposible a nosotros en un corto trabajo, exponer todo lo que es el amplio horizonte de la inmunología.

Después de este esbozo general, los demás compañeros integrantes del Symposium harán referencias concretas a los aspectos de inmunología de aquellas enfermedades que epidemiológicamente afectan a nuestra población y contra

las cuales además, podemos crear procedimientos inmunológicos específicos como soluciones. Otro de los compañeros tocará la parte correspondiente a enfermedades virológicas y a enfermedades específicas como

tuberculosis y polio, quedando sólo entre todos el propósito de que la participación de ustedes sea capaz de aportar elementos que completen la importancia que puede tener el resultado de la inmunología en nuestro país.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—*Humphrey y White*: Inmunología Médica
2. —*Gil Marino*: Microbiología.
3. —Crónica de la O.M.S. Epidemiología Serológica. Enero, 1960.
4. —Investigaciones Inmunológicas. O.M.S. No. 286, 1964. *Revista de la O.M.S. Inmunología Moderna*. Vol. 19: Marzo. Rev. Cub. Med. 5: 228-235, Mar.-Abr. 1966