



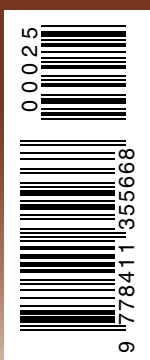
TEMAS 25

INVESTIGACION CIENCIA

Edición española de **SCIENTIFIC AMERICAN**

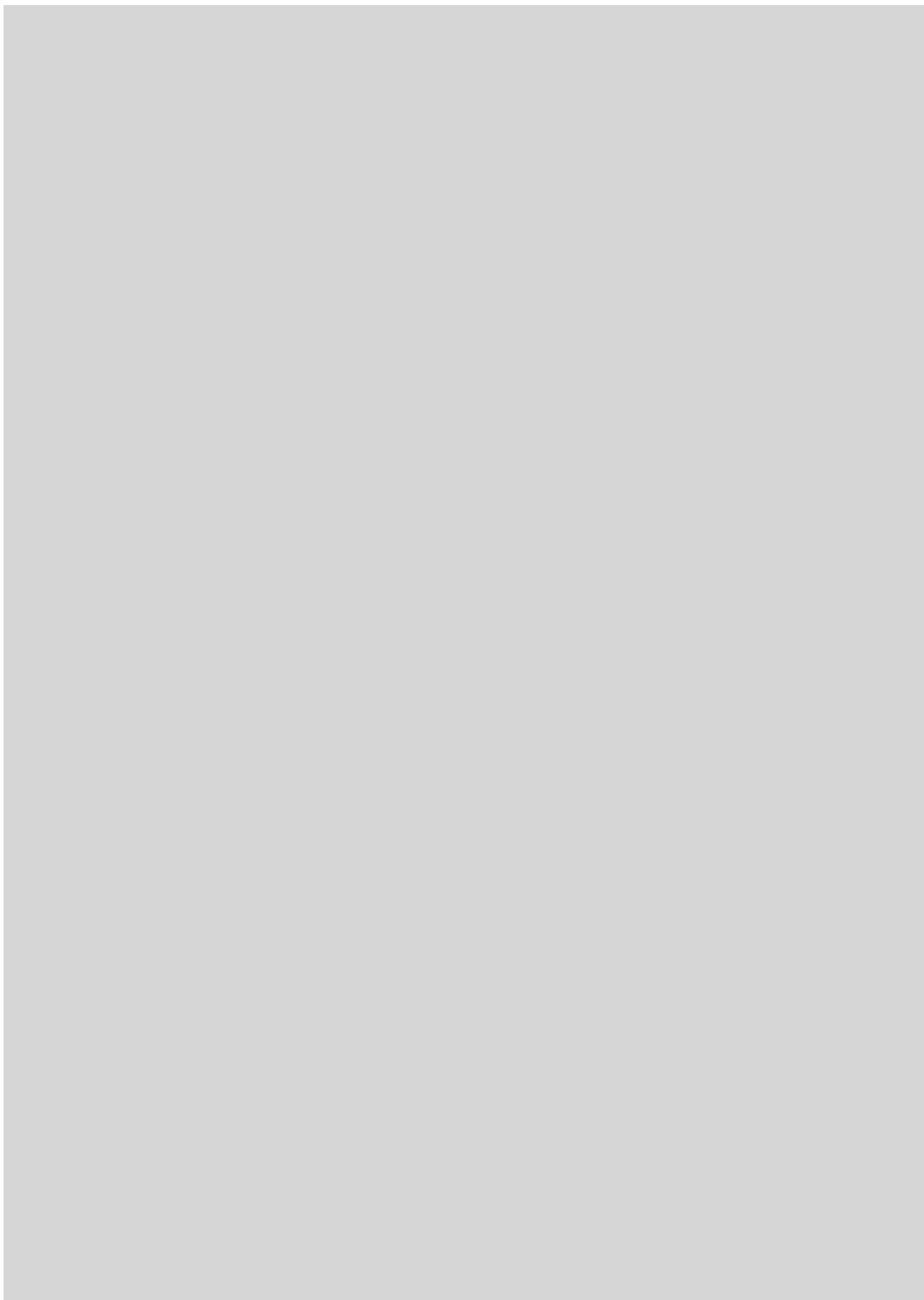


Las defensas del organismo



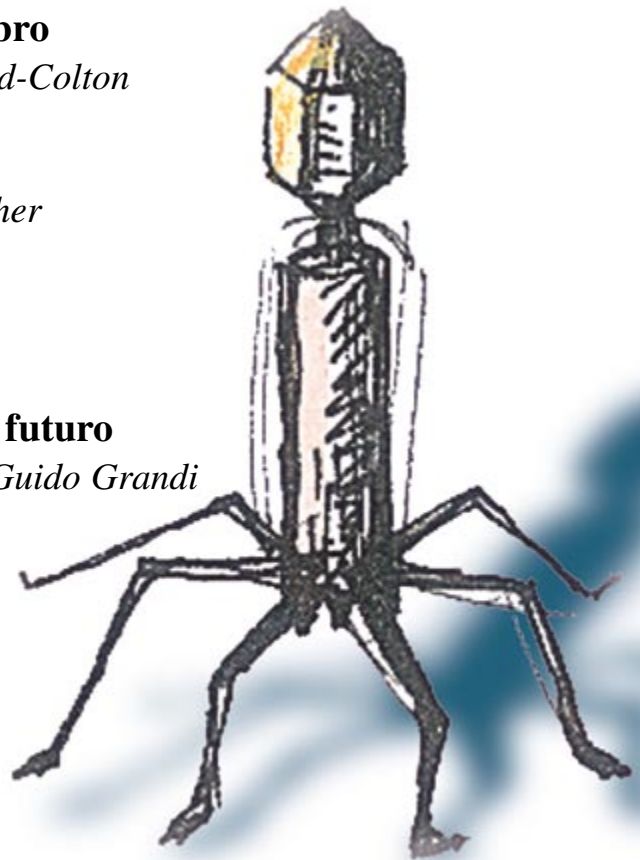
3er trimestre 2001

P.V.P. 1000 PTA. 6,01 EURO



Sumario

- 2 El mecanismo de la inmunidad**
Sir Macfarlane Burnet
- 14 El sistema inmunitario**
Niels Kaj Jerne
- 24 Origen de la inmunidad de los invertebrados**
Gregory Beck y Gail S. Habicht
- 30 Origen de la inmunidad de los vertebrados**
Gary W. Litman
- 36 Inmunología del embarazo**
Gérard Chaouat
- 42 Así protege la leche de la madre al recién nacido**
Jack Newman
- 46 Respuesta inmunitaria. Función del MHC**
Antonio Celada
- 48 El sistema inmunitario del cerebro**
Wolfgang J. Streit y Carol A. Kincaid-Colton
- 54 Implantes celulares**
Michael J. Lysaght y Patrick Aebischer
- 62 Inmunoterapia contra el cáncer**
Lloyd J. Old
- 70 Las vacunas, medicamentos del futuro**
Rino Rappuoli, Sergio Abrignani y Guido Grandi
- 80 ¿Sobreviviremos?**
Avrion Mitchison
- 90 Vacunas comestibles**
William H. R. Langridge



El mecanismo de la inmunidad

Sir Macfarlane Burnet

¿Cómo es posible que un animal fabrique un anticuerpo que neutraliza una determinada sustancia extraña o antígeno?

La experimentación apoya la teoría de que las células capaces de fabricar el anticuerpo se “seleccionan” por el antígeno y luego se multiplican

La defensa deliberada contra las enfermedades infecciosas empezó en la última parte del siglo XVIII con el descubrimiento, realizado por Edward Jenner, del principio de inmunidad, tan triunfalmente demostrado por el éxito de su vacuna contra la viruela. Hoy la técnica de la inmunización proporciona protección contra todas las enfermedades importantes que no han sido eliminadas con medidas sanitarias o que no ceden fácilmente a la quimioterapia. Aún queda por realizar mucho trabajo en cuanto a la salud pública, especialmente en las zonas subdesarrolladas de los trópicos, pero actualmente el hombre puede controlar todas las enfermedades infecciosas que amenazan gravemente la vida humana, sin que puedan reseñarse excepciones importantes.

Aunque se hayan resuelto los problemas prácticos de inmunización, la inmunología sigue siendo una importante rama de la medicina. El inmunólogo de hoy, sin embargo, no estará tan interesado en hallar cómo inmunizar más eficazmente a la gente contra la difteria o la poliomielitis como en entender qué ocurre cuando la gente se vuelve inmune. Plantea preguntas más alambicadas que en el pasado. Por ejemplo: ¿Por qué puede un cirujano injertar con éxito piel u otro tejido de una parte del cuerpo a otra, pero no de un individuo a otro, excepto en el caso de injertos entre gemelos idénticos? ¿Cómo es que ocasionalmente dos hermanos mellizos (no idénticos) comparten dos grupos sanguíneos y aceptan injertos de piel mutuos? ¿Cómo puede un individuo que ha sufrido un único ataque de enfermedad vírica hacer veinte, treinta y hasta sesenta años continuar produciendo anticuerpos contra el virus? Y ¿por qué hay enfermedades “autoinmunes”, tales como la artritis reu-

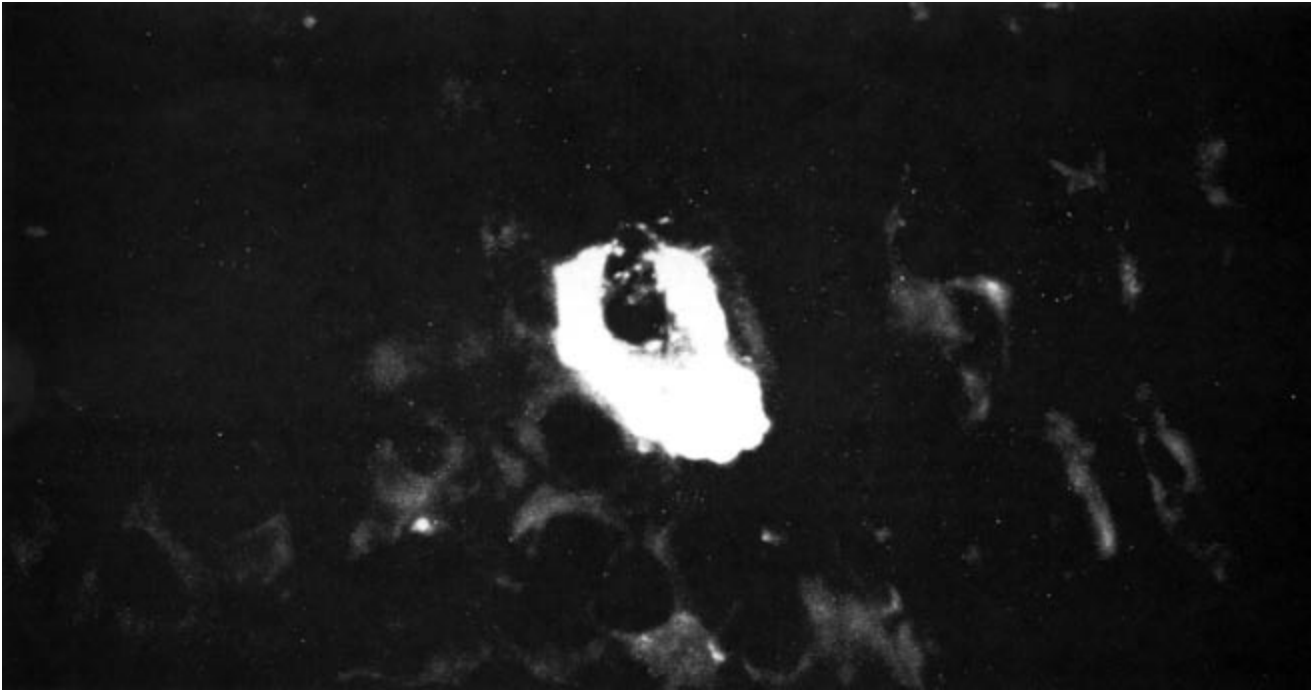
mática, la anemia hemolítica adquirida y la enfermedad de Hashimoto del tiroides, en las cuales una reacción inmune anormal es dirigida contra las células y tejidos del propio cuerpo? Cualquier formulación moderna de la teoría inmunológica debe proporcionar al menos respuestas provisionales a estas y a otras preguntas todavía más complejas.

Pero la inmunología no es simplemente una rama de la medicina. Es una disciplina por derecho propio, potencialmente capaz de hacer una ingente aportación a la comprensión de los problemas centrales de la biología, especialmente a los concernientes a la naturaleza de la información genética y a los mecanismos de síntesis proteica. Ambos problemas están íntimamente ligados a cualquier teoría de la inmunidad.

La forma moderna de la teoría inmunológica ortodoxa mantiene que el rasgo fundamental de la inmunidad es la producción de anticuerpos por parte de un grupo especializado de células, denominadas células plasmáticas. El anticuerpo es una proteína globular del plasma sanguíneo a la que por su comportamiento físico puede identificársela como una “gammaglobulina”. Cada anticuerpo tiene una afinidad muy específica con el antígeno concreto que estimula su producción. Un antígeno puede pertenecer a un virus, o ser una bacteria o cualquier otro tipo de célula extraña o consistir en un fragmento estructural, como una proteína o un polisacárido (molécula grande compuesta de muchas unidades simples de azúcar). Los anticuerpos protegen al organismo contra las sustancias extrañas combinándose con ellas e inactivándolas.

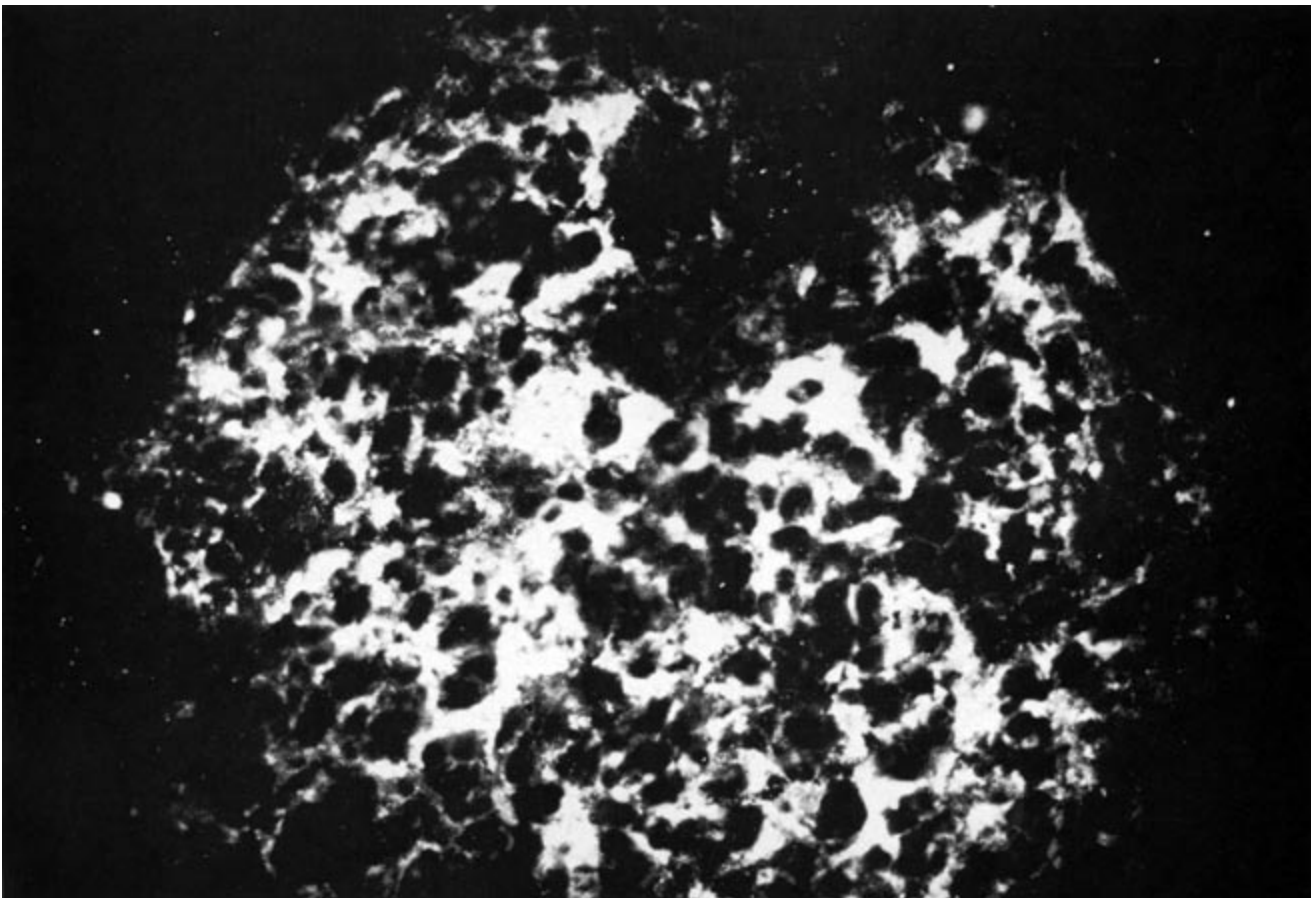
Tanto el antígeno como el anticuerpo son grandes en sentido químico, o

sea, las moléculas de ambos contienen un gran número de átomos. El anticuerpo globulina tiene un peso molecular de aproximadamente 160.000 (10.000 veces el peso de un átomo de oxígeno). Los antígenos típicos tienen un tamaño del mismo orden de magnitud. Los lugares de actividad química que ponen en combinación al anticuerpo y al antígeno, sin embargo, representan porciones relativamente pequeñas de estas complejas moléculas. Un lugar individual puede concebirse como la región ocupada por entre tres y cinco de los varios cientos de unidades de aminoácidos que integran una proteína media (las proteínas son el resultado de todo tipo de combinaciones entre veintitantos aminoácidos diferentes) o por un número también pequeño de unidades de monosacárido o de polisacárido. Estas pequeñas regiones de unión activa se denominan determinantes antigénicos en el antígeno y fragmentos específicos en el anticuerpo. Según la teoría clásica, los dos se combinan debido a que la configuración geométrica del fragmento específico es complementaria de la forma del determinante antigénico. Encajan uno con otro como lo hace una determinada llave con su cerradura. En este esquema, que lleva la vigorosa impronta de personajes tales como Paul Ehrlich, Karl Landsteiner y Linus Pauling, el fragmento específico del anticuerpo adquiere su estructura al ser sintetizado en contacto con el determinante antigénico. El antígeno mismo es presumiblemente captado por la célula y entra en acción después de que la maquinaria sintetizadora celular haya ensamblado las unidades de aminoácidos de la molécula de globulina y las haya plegado hasta darles una forma globular. En la etapa del plegado la globulina se pone en contacto con el



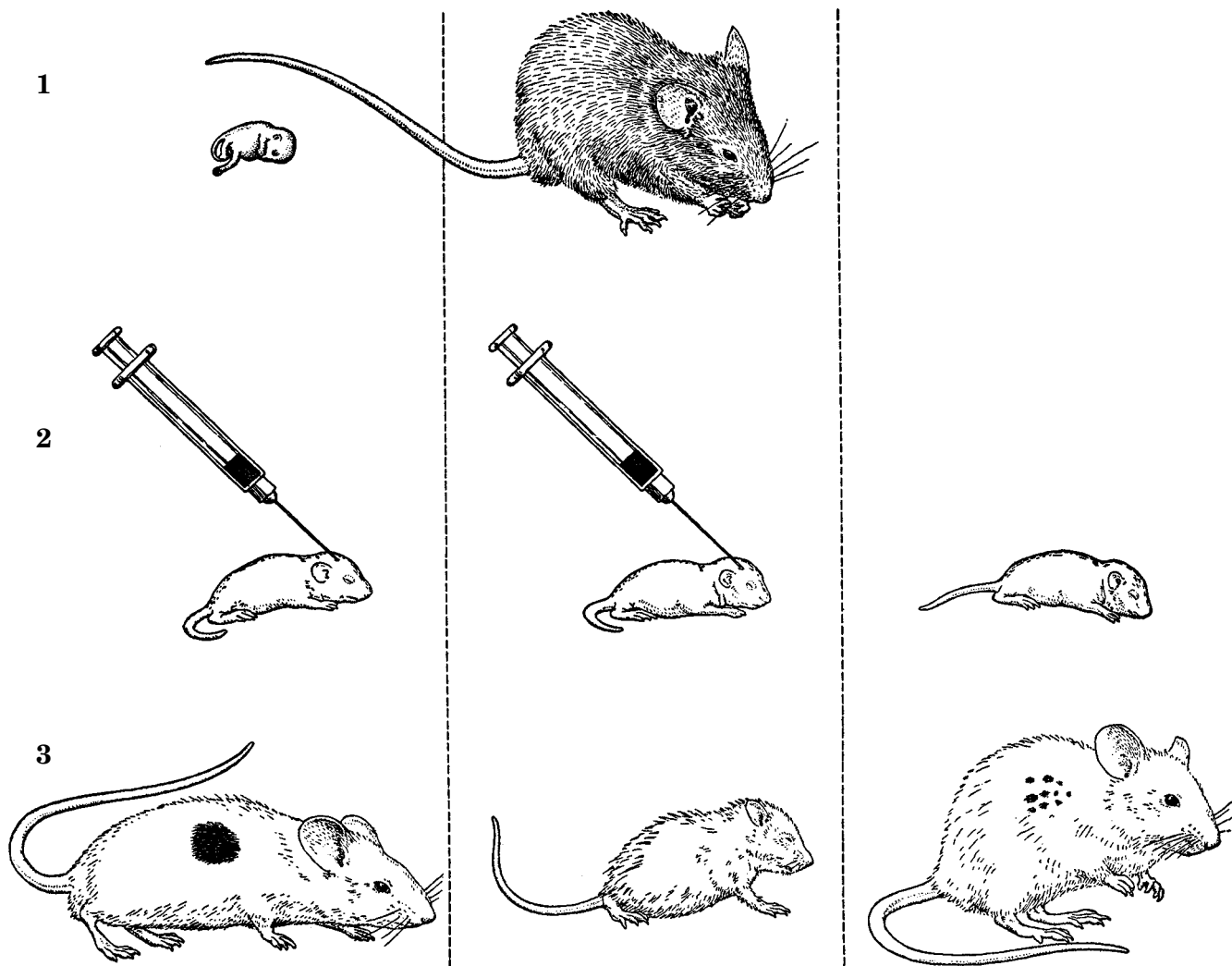
1. CELULA PLASMATICA MADURA que contiene el factor reumatoide; se hace visible por reacción con un compuesto fluorescente. Las células vecinas no contienen factor reumatoide y por tanto no se combinan con el compuesto fluores-

cente y apenas son visibles. Según la teoría de la selección, esto querría decir que la célula fluorescente "ha heredado" un determinado modelo de anticuerpo, que lleva en su material genético.



2. LA AGREGACION NODULAR de las células de un ganglio linfático se hace fluorescente porque las células contienen el factor reumatoide, una molécula gigante de características

análogas a los anticuerpos, que se observan en la sangre de la mayoría de los pacientes de artritis reumática. Quizás indique una respuesta autoinmune.



3. INTERACCION DE INJERTO Y HUESPED en el ratón. Se inyecta una suspensión que contiene células del bazo de un embrión de ratón de la cepa B (a la izquierda, 1) en el ratón recién nacido de la cepa A (2). Un injerto de piel de B “prende” posteriormente en A (3), demostrándose la tolerancia mutua de huésped e injerto. Se inyectan células del bazo del ratón

adulto B en un segundo ratón A recién nacido (en el centro), el cual queda afectado de enanismo (3) porque las células inyectadas desencadenan una respuesta inmune. El tercer ratón recién nacido, en este caso B (derecha), no recibe al nacer inyección que establezca tolerancia y más tarde rechaza el injerto de piel de la cepa A (3).

antígeno moldeándose según la forma complementaria requerida.

Esta es la forma más simple de lo que Joshua Lederberg denominó la teoría “instructiva” de la formación de anticuerpos: el propio determinante antigénico proporciona la información a partir de la cual se construye de forma muy específica el anticuerpo. La teoría instructiva, sin embargo, no explica satisfactoriamente importantes procesos asociados con la inmunidad, tales como la persistencia de la inmunidad y el origen de las enfermedades autoinmunes. Los proponentes de la denominada teoría de la selección ofrecen una concepción fundamentalmente diferente.

Esta teoría mantiene que las moléculas de anticuerpo se hacen prácticamente del mismo modo que otras

proteínas, es decir, según las instrucciones genéticas contenidas en el núcleo de las células fabricantes. En la célula no entra nunca información del exterior. En cambio, para cada uno de los miles de antígenos extraños posibles, el cuerpo ya contiene la célula o el grupo de células genéticamente capaces de sintetizar el anticuerpo apropiado. Cada una de estas células o grupo de células “sabe” cómo fabricar el anticuerpo específico incluso si el antígeno complementario nunca entra en el cuerpo. La función del antígeno es simplemente seleccionar y estimular la proliferación del grupo apropiado de células, incrementando así la producción del anticuerpo requerido.

La idea de la selección ha sido fundamental en biología desde la publicación del *Origen de las especies*: el

medio ambiente selecciona los organismos por los diferentes atributos o potencialidades para la supervivencia que han logrado mediante procesos genéticos. El sol no engendra gusanos en un perro muerto a menos que la mosca fertilizada deposite la información genética necesaria en la carroña. Actualmente nadie defiende seriamente que la evolución produzca la ballena y la jirafa por la fórmula lamarckiana según la cual la función y el medio ambiente moldean la forma —primero físicamente y luego por herencia— en la dirección correcta. Algunos investigadores mantuvieron que las bacterias presentan una gran capacidad para producir enzimas “adaptativas” bajo demanda. De hecho se observó que los cultivos de bacterias pueden empezar a producir nuevas enzimas cuando en sus nutrientes

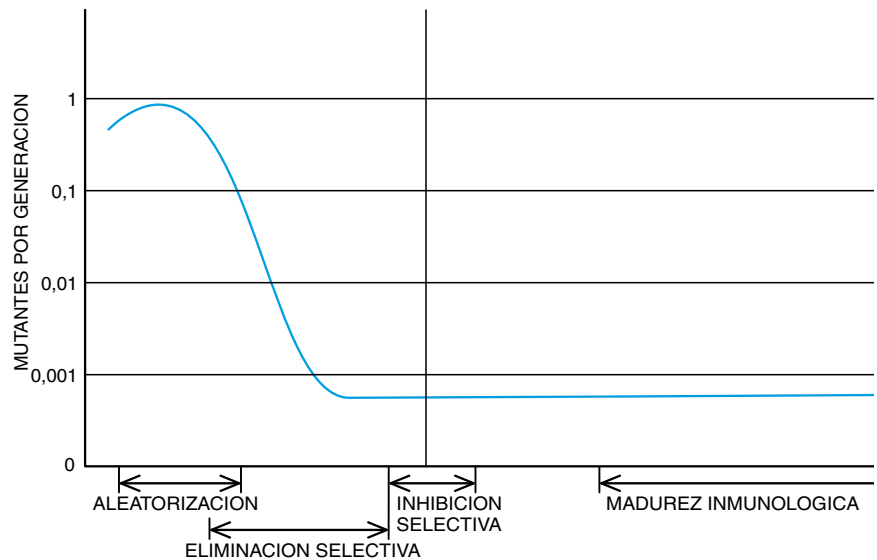
se introducen sustancias extrañas. Pero pronto se hizo patente que la formación de enzimas adaptativas es un fenómeno mucho más sutil. La interpretación actual tiende a afirmar que la bacteria no puede producir una determinada enzima más que si la información necesaria está incorporada en su mecanismo genético; el cambio experimental del medio ambiente permite que entre en actividad lo que era sólo capacidad latente.

Es probable que las opiniones acerca de la formación de anticuerpos cambien en la misma dirección, hacia una mayor aceptación de las teorías de selección. Dicho planteamiento conduce sin duda de modo más directo al proceso fundamental de la inmunología, al cual definí hace tiempo como la diferenciación entre lo propio y lo no propio. El cuerpo normalmente no produce anticuerpos contra sus propios tejidos, aunque es capaz al menos potencialmente de producir anticuerpos contra cualquier proteína o cualquier otra sustancia de un carácter molecular apropiado que no esté presente en él. Las implicaciones de este hecho son los motivos más importantes para favorecer una teoría de la inmunidad basada en la selección.

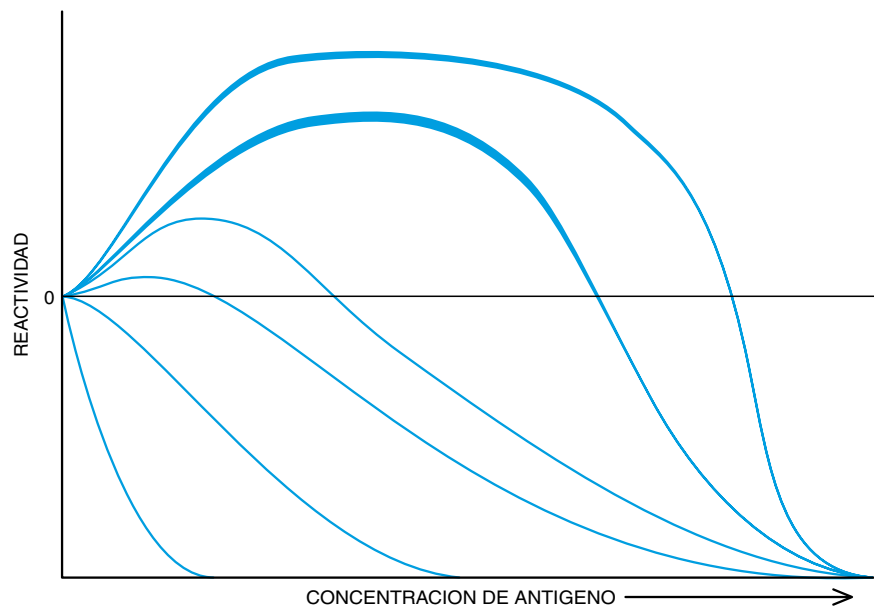
La mayoría de las proteínas son antigénicas para un organismo que no haya estado implicado en su producción. Hay una proteína lo bastante bien conocida como para permitir una comparación de su estructura química con su actividad inmunológica. Es la insulina, una de las proteínas más pequeñas. Se ha determinado la secuencia total de unidades de aminoácido para las insulinas de varias especies animales. Naturalmente la insulina no es antigénica en el animal que la produce. Sucede además que es un antígeno bastante suave. La mayoría de los diabéticos pueden recibir insulina de buey o de cordero durante años sin ningún problema. Pero algunos de ellos se vuelven resistentes a la insulina debido a que fabrican anticuerpos contra ella. Esta dificultad suele poder obviarse utilizando insulina de cerdo. La diferencia entre la insulina de buey y la de cerdo se conoce. De las 51 unidades de aminoácidos de la molécula de insulina, 48 tienen la misma disposición en las insulinas de las diferentes especies; sólo la secuencia de unidades de un segmento de tres unidades varía. Si una insulina es antigénica para un mamífero, lo es porque su secuencia difiere de la correspondiente secuencia de la propia insulina del animal.

En estos tiempos en que la genética se ha acercado tanto a la bioquímica, vale la pena señalar que antígeno, al igual que gen, es un concepto sólo relativo. Un gen es una entidad ideada para explicar una diferencia hereditaria observable entre dos es-

tirpes o dos individuos que se cruzan. Largas extensiones de cromosoma deben permanecer genéticamente silenciosas si no hay regiones de diferencias observables entre las cepas disponibles. Un antígeno o, más estrictamente, un determinante antigé-



4. LA TASA DE MUTACION por generación celular de genes que llevan modelos de anticuerpo es elevada al principio de la vida embrionaria (la línea vertical que divide el gráfico indica el nacimiento). La tasa de mutación disminuye luego y la mayoría de las células que llevan modelos de anticuerpos "propios" son eliminadas; más tarde otras son inhibidas selectivamente. La madurez inmunológica se produce cierto tiempo después del nacimiento. Las mutaciones continúan apareciendo durante toda la vida, pero a una tasa mucho menor que al inicio de la vida embrionaria de cada animal.



5. LA MADUREZ CAMBIA LA REACCION de las células inmunológicas ante la concentración creciente de antígeno. Las células más inmaduras están representadas por la curva inferior; las más maduras por la curva superior. La línea cero indica que no hay reacción ante el antígeno. Por encima de ella las células proliferan y el engrosamiento de las curvas indica desarrollo de células plasmáticas y producción de anticuerpo. Por debajo de la línea cero las células inmunológicas primero son inhibidas y luego una mayor concentración de antígeno puede conducir las hacia la inactividad e incluso puede destruir las células muy inmaduras, como indica la curva.

