

BERNARDO RUDY*

CONCEPTOS GENERALES SOBRE INMUNOLOGIA**

DADO EL GRAN desarrollo de la Inmunología en los últimos años, se ha convertido en una materia fundamental para gran cantidad de personas, entre éstas los médicos. Por este motivo se imparten en la Facultad de Medicina una serie de cursos optativos relacionados con el tema. El Dr. Antonio Villasana me ha brindado la oportunidad de impartir el curso denominado "Fundamentos Histológicos de la Inmunología", el cual y siguiendo la sugerencia del Dr. Carlos Larralde se intenta impartir en forma de Seminario Bibliográfico con algunas demostraciones prácticas.

Sin embargo los alumnos que llevan este curso, desconocen todo tipo de información acerca de Inmunología. Es precisamente el propósito original de este artículo servir como base a los alumnos de este curso, intentando incluir aquellos conceptos que se ha visto, les son más necesarios.

CONTENIDO

- I. INTRODUCCION.
- II. DEFENSAS.
- III. RESPUESTA INMUNE.

GENERALIDADES

- A) Antígenos.
- B) Anticuerpos.

- C) Inmunidad celular.
- D) Tolerancia.
- E) Aparato Inmune.
- F) Inmunidad e Hipersensibilidad.
- G) Hipersensibilidad.
- H) Enfermedades de Autoinmunidad.
- I) Inmunidad de Trasplante.
- J) Técnicas usadas en Inmunología.

IV. CONCLUSION.

V. BIBLIOGRAFIA.

* Ayudante de profesor del Departamento de Histología de la Fac. de Medicina.

I. INTRODUCCION

Podría decirse que la Inmunología nace con la introducción de Jenner a la medicina de la antigua costumbre china de "variolar" a los sujetos sanos con raspados de costras secas obtenidas de enfermos de viruela, los cuales eran puestos en pequeñas heridas de la piel del sujeto por variolar, hechas previamente con una aguja, con esto se proponían inducir al sujeto una "viruela" menos maligna que la protegía de un ataque del padecimiento que podría ser mucho más grave, como era en aquellos días esta enfermedad. Esta costumbre se basaba en la experiencia de que las personas que habían sobrevivido a la viruela y que tenían su cara marcada por las cicatrices de la enfermedad, no la volvían a padecer, y muchos de ellos servían de "enfermeros" en casos de epidemia. Esta medida fue llevada a la civilización occidental por Lady Montagu, quien se encontraba en Constantinopla en una misión oficial de su marido, allí conoció a las "variadoras" e hizo variolar a sus dos hijos, hazaña que es relatada como histórica. Al regresar a Inglaterra difundió la costumbre entre la alta sociedad, la corte y el rey. No siempre el procedimiento era exitoso, y basándose en el hecho de que la viruela de las vacas (o vacuna) era más benigna, un rancho llamado Benjamín Jesty, realizó la primera "vacunación" utilizando costras de vacas que habían padecido la viruela. Estos hechos sirvieron a Edward Jenner para realizar sus trabajos acerca de la vacuna, gracias a los cuales este procedimiento se perfeccionó y difundió.

Años después aparece el que se ha de considerar como el "padre de la Inmunología": Luis Pasteur, quien preparó la vacuna contra el antrax, el cólera y la rabia. Se encontraba Pasteur trabajando sobre el cólera de las gallinas, enfermedad mortal para estos animales. Cuando él inoculaba material de sus cultivos a sus gallinas éstas se morían en poco tiempo. A la llegada del verano, a instancias de su esposa dejó su laboratorio y salió de vacaciones. Al regresar tomó sus cultivos e inoculó unas gallinas, las cuales no murieron. Asombrado por este fenómeno y pensando que quizás sus cultivos se habían descompuesto, (probablemente lo que sucedió fue que los gérmenes o atenuaron su virulencia o se murieron perdiendo entonces su patogenicidad*), to-

* Virulencia es el grado de patogenicidad, Patogenicidad es la capacidad de producir enfermedad.

mó un cultivo reciente y lo inoculó a las mismas gallinas, las cuales nuevamente sobrevivieron. Después inoculó con este nuevo cultivo gallinas que no habían sido inoculadas y éstas sí murieron. Este hecho sirvió de base para todas las vacunas de hoy en día, en las cuales se utilizan los gérmenes atenuados en su virulencia o muertos para que no produzcan enfermedad o la produzcan muy benigna y el sujeto quede preparado para un nuevo ataque de los gérmenes, de los que se defiende aunque sean muy virulentos.

Pasteur dio el nombre de vacuna a todos los procedimientos profilácticos contra enfermedades infecciosas en los que se utilizan gérmenes atenuados.

Es además quien dio nombre a la ciencia que nos ocupa; éste deriva de las raíces latinas in=privativa, munus=carga, impuesto y logos=tratado o estudio: estudio de la libertad de impuestos. En la antigüedad se decía que una persona estaba inmune (embajadores, políticos), cuando estaba libre de pagar impuestos o respetar cargos que otros tenían que cumplir; Pasteur aplicó el nombre al hecho de estar libre de una enfermedad infecciosa cuando ésta se ha padecido ya una vez o se ha estado en contacto con el germen que la produce.

De ahí su concepto, mismo que prevaleció para la Inmunología hasta hace relativamente pocos años: La Inmunología "ciencia que se ocupa de las defensas de nuestro cuerpo, protegiéndonos de un segundo ataque de un germen".

Gracias a los trabajos de eminentes hombres de ciencia como: Koch, Ehrlich, Behring, Richet, Kitasato, Landstainer, Schick, Metchnikoff (ver cuadro I) la Inmunología se siguió desarrollando, se han encontrado defensas para otros gérmenes o para productos de los mismos como las toxinas. Se han emitido teorías acerca de los mecanismos de estos fenómenos y además se ha encontrado que los mismos procesos que producen defensa pueden conducir a enfermedad, y en lugar de protegernos producirnos daño.

Todos estos trabajos y muchos otros, han dado lugar al concepto actual de Inmunología introducido por Sir Mac-Farlane Burnet, hace alrededor de 10 años:

"La Inmunología es la ciencia que se ocupa de los fenómenos que se encargan de controlar la identidad química de un organismo, reteniendo a las sustancias reconocidas como propias y eliminando a las consideradas como extrañas".

Mismo concepto, cuyo análisis es objeto de la Inmunología actual, y por lo tanto de este artículo.

II.—DEFENSAS

Todo nuestro organismo está constituido de la mejor manera para poder "defenderse" de una agresión externa. La piel constituye la primera defensa; es ante todo una defensa mecánica que no permite la entrada de dichos "agresores" a la intimidad del organismo y ésta se ve atacada cuando la defensa se pierde como sucede en heridas que pueden acompañarse de infección o en quemaduras en las cuales además de la deshidratación y desequilibrio electrolítico es sumamente peligroso una posible infección. Pero no sólo es una defensa mecánica, las secreciones de las glándulas sebáceas y sudoríparas contienen por su acidez y por sus ácidos grasos propiedades antimicrobianas. Después de la pubertad con el aumento de ácidos grasos saturados en dichas secreciones aumenta la resistencia a ciertos hongos cutáneos. Así por ejemplo se ha visto que las tiñas son más frecuentes en los niños.

Además existe en la piel una enzima, la lizozima con propiedades líticas para ciertas bacterias. Es una proteína de bajo peso molecular (aprox. 1000) cristalizable que además no es exclusiva de la piel, se encuentra en las secreciones nasales, lágrimas y saliva. Epstein propone que su mecanismo de acción consiste en lizar polisacáridos capsulares de algunas bacterias.

Las mucosas* que revisten nuestra superficie interna son también un medio de defensa a la entrada de un agresor. El grosor de los epitelios de estas mucosas parece ser un factor importante en la entrada de microorganismos; y así puede explicarse por qué entran con mayor facilidad en niños cuyos epitelios son más delgados. En algunas partes de nuestro organismo las mucosas tienen especializaciones que le ayudan a protegerse: por ejemplo el moco para retener partículas extrañas, y los cilios** para moverlas; otras como las enzimas de los jugos intestinales, el ácido clorhídrico del jugo gástrico en el estómago, las terminaciones nerviosas para el reflejo tusígeno, la lisosima, etc. Un ejemplo bastan-

te claro de esto lo constituyen las infecciones bacterianas y micóticas de la vagina cuando aumenta su pH (normalmente ácido por la presencia de una flora bacteriana especial) al disminuir su flora habitual por tratamiento antibacteriano.

Otro ejemplo de esta adaptación que resulta en defensa lo constituye el llamado complejo de unión de las células epiteliales; este sistema se encuentra uniendo células epiteliales en diversos tejidos, uno de ellos es el epitelio cilíndrico simple que reviste la mucosa intestinal, en él, las células epiteliales se encuentran íntimamente unidas entre sí por este complejo de unión, que está constituido por tres partes y que ha sido descrito recientemente con el microscopio electrónico. Estas partes se denominan: "zona de oclusión", "zona de adherencia" y "mácula de adherencia". En la zona de oclusión se encuentran unidas íntimamente las capas proteicas externas de las membranas contiguas. Se encuentra entre todas las células de los millones que forman el epitelio, constituyendo una barrera bastante firme que no permite el paso de ninguna partícula entre dos células, lo que entre habrá de pasar por lo tanto al través de la célula, quien absorbe lo necesario. (Fig. 1).

Los desmosomas son también especializaciones de los epitelios que eventualmente defienden al organismo. La importancia de estas defensas se ejemplifica con las peritonitis, temibles infecciones que resultan del contacto de nuestros tejidos con las bacterias intestinales.

La estructura histológica de todo el organismo serviría de ejemplo de cómo eventualmente está dispuesto de la mejor manera para evitarnos contactos con posibles agresores lo que es explicable en función de la selección natural; que ha permitido que sujetos con esta disposición histológica hayan sobrevivido.

La temperatura también nos sirve como defensa, existe en muchas ocasiones una interferencia febril con el germen agresor, el gonococo por ejemplo, no puede vivir a una temperatura por arriba de 41°C; las microbacterias cutáneas como la de la lepra se destruyen a temperaturas mayores de 30° y por eso su agresión se limita a la piel.

Este conocimiento dio origen hace muchos años, a la utilización de fiebres inducidas con plasmodium, como tratamiento para la sífilis y la gonorrea.

En algunos casos el efecto de la temperatura puede ser una acción directa sobre el germen, mien-

* Capa más interna de revestimiento de los órganos y cavidades formada por un epitelio (estructura más interna), una lámina propia y una capa muscular.

** Formación celular filamentosa con capacidad de movimiento.

CUADRO I.*

ALGUNOS DATOS HISTORICOS ACERCA DE INMUNOLOGIA

- | | |
|--|---|
| 1. DURANTE EL IMPERIO CHINO. | Se inició la costumbre de la "variolización o inoculación". |
| 2. LADY MARY WORTLEY MONTAGU (Primeras décadas del siglo XVIII). | Llevó a occidente la costumbre oriental de la variolización. |
| 3. BENJAMIN JESTY. (Tercera parte del siglo XVIII). | Realizó la primera "Vacunación" en humanos. |
| 4. EDWARD JENNER. (1749-1823). | Teorizó acerca de, y puso en practica la "Vacuna" como método establecido. Autor del libro sobre "la vacuna". |
| 5. LOUIS PASTEUR. (1822-1895). | "Padre de la Inmunología". Descubrió varias vacunas (rabia, antrax). Creador del concepto de Inmunología como defensa contra microorganismos. |
| 6. ROBERT KOCH. (1843-1910). | Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1905. Fundador de la Microbiología. Descubridor del bacilo tuberculoso y de la tuberculina. Descubrió la Hipersensibilidad celular (1890). |
| 7. EMIL A. VON BEHRING. (1854-1917). | Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1901. Obtuvieron antitoxina diftérica, y demostraron así la protección contra una toxina. (1890). |
| 8. SHIBASABURO KITASATO. (1852-1931). | |
| 9. PAUL EHRLICH. (1854-1915). | Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1908 junto con ILLYA MECHNIKOV descubridor de la fagocitosis. Es el teórico más grande de la Inmunología clásica. Muchas de sus teorías se discuten hoy en día. Creador de la idea del "horror autotoxicus". |
| 10. KARL LANDSTEINER. (1868-1943). | Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1930. Fundó las bases de la Inmunquímica, hizo numerosos estudios acerca de la química de los antígenos. Descubridor de los grupos sanguíneos del sistema ABO. |
| 11. CHARLES RICHEL. (1850-1935). | Premio Nobel de Medicina y Fisiología (1913). |
| 12. ARTHUR PORTIER. | Descubridores de la Anafilaxia en el perro. (1902). |
| 13. THEOBALD SMITH. (1859-1934). | Descubridor de la Anafilaxia en el cobayo. |
| 14. MAURICE ARTHUS. (1862-1945). | Descubridor del fenómeno de Arthus (1903). |
| 15. CLEMENS VON PIRQUET. (1874-1929). | Descubridores de la enfermedad del suero. |
| 16. BELA SCHICK. (1877-1967). | Además propusieron la misma teoría que se acepta hoy en día. |
| 17. ARNOLD RICH. | Estudió la Hipersensibilidad Celular. Autor del libro Patogenia de la Tuberculosis. |

* Basado en la Conferencia que sobre el particular impartió el Dr. Ruy Pérez Tamayo en el Curso de Inmunopatología en la Unidad de Patología del Hospital General, 1967. Y en el libro The Romance of Medicine por Logas Clendening. The Garden City. Publishery Co. Inc. N. Y., 1933.

Desde Richet, el concepto clásico de Inmunología se vio atacado por los descubrimientos que siguieron, que sugerían que la misma Respuesta Inmune que protegía, producía daño.

En los 10 últimos años los estudios en Inmunología han cobrado un interés enorme y sería imposible citar en este cuadro a todas las personas que han contribuido a nuestro conocimiento actual de Inmunología. A algunas de estas personas se hace cita en el texto.

Serán mencionados solamente dos de las personas que más han contribuido a formar el Concepto actual de Inmunología:

SIR MACFARLANE BURNET.
(1899)

Es una de las personas que más ha contribuido y contribuye al conocimiento de la Biología de la Respuesta Inmune, y al través de ésta de la Biología en general. Se le cita varias veces en el texto.

SIR PETER B. MEDAWAR.
(1918)

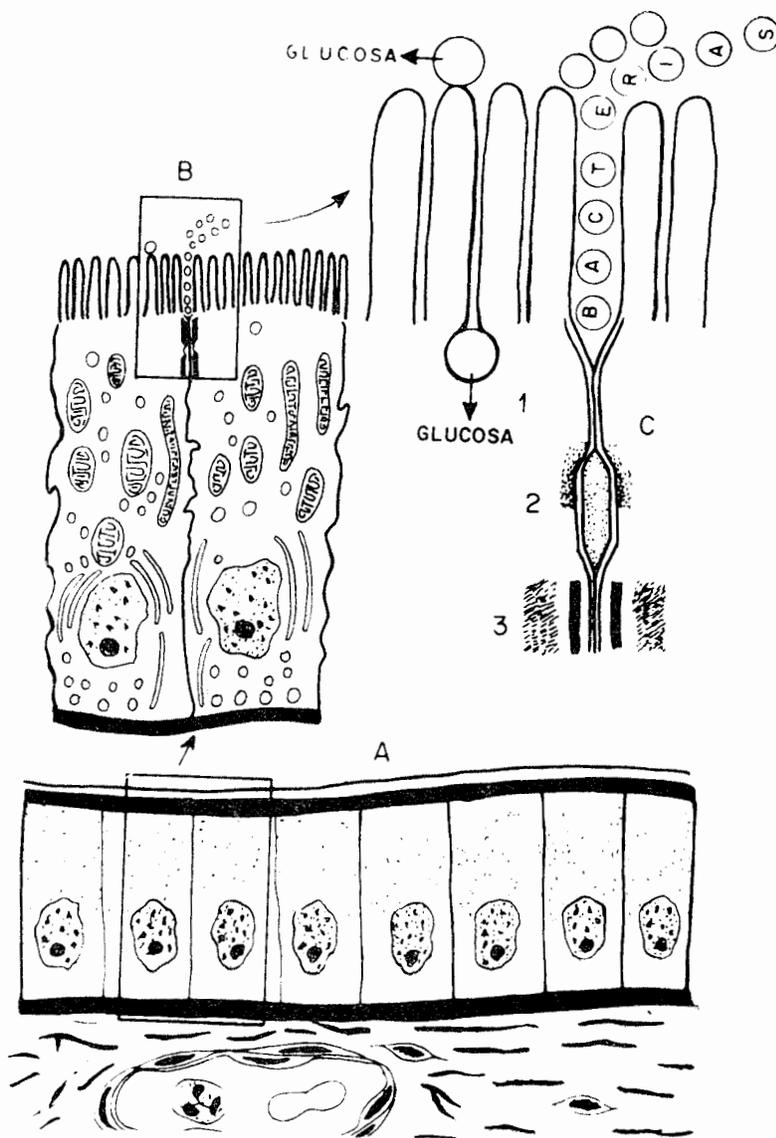
Junto con Burnet Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1960.

Demostó la Inducción de Tolerancia experimental en el estado embrionario.

Estableció que la Respuesta Inmune era la causa del rechazo de transplantes, además de otras aportaciones originales,

FIGURA 1

Se representa una sección de un epitelio cilíndrico simple (al microscopio óptico) (podría ser por ejemplo el que reviste la superficie interna del intestino delgado). Se observan las células cilíndricas con su núcleo y citoplasma. Hacia la parte superior bordeando a todas las células, el borde estriado o borde en cepillo. (En oscuro en el dibujo). Hacia la inferior en oscuro la membrana basal (bordeando las células por debajo). Debajo del epitelio el tejido conjuntivo de la lámina propia donde pueden observarse algunas fibras colágenas, células del tejido conjuntivo (fibroblastos) y una arteriola con un leucocito y un eritrocito. B: Se representa al Microscopio Electrónico una sección de A. Se observan dos células. En el citoplasma pueden verse de abajo hacia arriba algunas vesículas, membranas de retículo endoplásmico y mitocondrias. Hacia la parte superior las microvellosidades de la célula. Estas son prolongaciones en forma "de dedo de guante" de la membrana plasmática. Al microscopio de luz el conjunto de microvellosidades constituye el borde en cepillo. Se representa el paso de glucosa y la ausencia de entrada de bacterias al interior (aumento en C). C: Aumento de una sección de B. Donde se muestra la unión de dos células. Las células se encuentran unidas por el Complejo de unión de las células epiteliales. Formado por tres secciones (1) Zónula de Oclusión: en ella la porción proteica de las membranas de las dos células contiguas se encuentran completamente unidas, sin permitir el paso de "nada" entre dos células (en el dibujo bacterias). (2) Zónula de adherencia y (3) Mácula de adherencia. Las moléculas de glucosa (igual que las de otros alimentos, agua, etc., entran al interior al través de la membrana de la célula quien las absorbe selectivamente. Los elementos que no son absorbidos por la membrana (en el dibujo bacterias) como tampoco pueden pasar entre dos células por la presencia del complejo de unión no entran al interior.



tras que otros, o además, porque su aumento acelera la fagocitosis y quizás también aumente la producción de anticuerpos.

En el suero se han identificado diferentes sustancias que también "nos defienden", por ejemplo el factor de toxicante de endotoxinas (toxinas de bacterias gram negativas).

Un animal infectado por un virus puede tener resistencia cruzada a otros virus que no crucen inmunológicamente con el primero, por lo que la resistencia cruzada no puede atribuirse a una Respuesta inmunológica. A este fenómeno se le denomina Interferencia Viral.

Se ha demostrado que las células infectadas por un virus producen una sustancia proteica que se denomina INTERFERON que actúa protegiendo a otras células contra la infección de cualquier virus, según parece inhibiendo la multiplicación de los virus en el interior de la célula; o sea que después de que el virus ha penetrado a una célula su multiplicación es inhibida y por lo tanto el ciclo de infección interrumpido en presencia de interferón, el cual fue producido previamente por otras células infectadas por virus.

Se hará referencia ahora a dos mecanismos de "defensa": la fagocitosis y la reacción inflamatoria.

La fagocitosis como mecanismo de defensa es ejercida por un grupo especial de células denominadas macrófagos, aunque existe evidencia de que muchas células tienen la capacidad de fagocitar, y muchas de ellas con el mismo fin que los macrófagos. La fagocitosis mecanismo muy importante como defensa consistente en la introducción de la célula fagocítica del material extraño (el cual debe ser particulado) Metchnikoff, en el año de 1800, describió en animales superiores este mecanismo que es similar al que utiliza la ameba para ingerir sus alimentos, es decir que la fagocitosis como mecanismo celular no implica defensa; y es al través de la selección natural que lo han utilizado algunas células para destruir posibles agresores. Si observamos un corte de pulmón o de ganglio linfático, podemos ver partículas de carbón dentro del citoplasma de ciertas células con núcleo de cromatina dispersa y abundante citoplasma claro, a las que denominamos macrófagos. Estas células tienen una estructura al microscopio electrónico muy interesante, en especial su membrana que presenta prolongaciones en forma de pseudópodos que intervienen en la fagocitosis. En su citoplasma presenta lisosomas con enzimas hidrolíticas para destruir al material ingerido y vesículas abundantes que son fagocíticas y contienen al material fagocitado. El macrófago fagocita indiscriminadamente diferentes tipos de partículas, fagocita bacterias como colorantes vitales, esto último se aprovecha para teñirlos. Fue con esta técnica que Robert Aschoff y después Kiyono demostraron que estas células están distribuidas en todo nuestro cuerpo. Así encontraron células que fagocitan los colorantes vitales en: los sinusoides del hígado (las células de Von Kupffer), macrófagos en los nódulos linfáticos y en el bazo; células reticulares de estos dos órganos y del tejido conjuntivo laxo; en los sinusoides del bazo, de la suprarrenal, de la hipófisis y de la médula ósea; macrófagos libres del tejido conjuntivo laxo y un representante sanguíneo: el monocito. Al conjunto de células fagocíticas distribuidas por todo el organismo, ellos lo denominaron sistema retículo endotelial, porque los macrófagos se encuentran asociados a fibras reticulares o a endotelios. Más tarde se reconoció a la microglia como el representante en el sistema nervioso de este sistema. Las funciones del mismo son fagocitar material extraño al organismo, pero no sólo eso sino que fagocitan algunas estructuras propias alteradas, como eritrocitos "gastados" que son fagocitados

principalmente por las células reticulares primitivas en el bazo que además los metaboliza produciendo bilirrubina, y Fe que puede volver a utilizarse para formar más eritrocitos; por sus funciones se conoce también al sistema como macrofágico-metabólico. Existen otras células como los neutrófilos de la sangre que no fagocitan colorantes vitales y a los que se denominan micrófagos, fagocitan en especial algunas bacterias denominadas piógenas, las cuales ejercen un quimiotactismo por los macrófagos, es decir les producen cierta atracción de tipo químico hacia ellas. En el proceso de fagocitosis la célula macrofágica se acerca a la partícula por fagocitar, la rodea por medio de pseudópodos que previamente emite y la introduce al citoplasma, el material fagocitado se encuentra en una vacuola que es rodeada por lisosomas que vierten allí sus enzimas. Los resultados de la fagocitosis pueden ser diversos: 1) la digestión y metabolismo completo de la partícula fagocitada; 2) que no la pueda metabolizar y permanezca allí como sucede con el carbón fagocitado; 3) que la metabolice parcialmente y forme una partícula inmunogénica a la que haremos referencia después; 4) que el material fagocitado destruya al macrófago. Los tres primeros ejemplificarían la acción "defensiva" de la fagocitosis en caso de que el material fagocitado fuera "agresivo".

Hay que insistir en esto último, pues el efecto de la partícula para el organismo, dependerá en muchos casos del resultado de la fagocitosis, si el macrófago logra destruirla, y es un agente infeccioso, la infección será controlada por el huésped mientras que si no es destruido sino que al contrario se reproduce dentro de la célula, no sólo no se detiene el proceso infeccioso sino que se proporciona un medio de protección y diseminación para el agente infeccioso. En muchas ocasiones este resultado depende de la virulencia del germen. Suter, *in vitro* demostró que, macrófagos de exudado peritoneal de cobayos normales destruían *Mycobacterium tuberculosis* poco virulentos (cepa H 37Ra) mientras que no lo hacían con una cepa virulenta (H 37 Rv). Hechos similares suceden con bacterias capsulares, las cepas rugosas de *Brucella* por ejemplo, son fácilmente destruidas lo que no sucede con cepas lisas.

La INFLAMACION es una serie de fenómenos que se definen como la respuesta inespecífica del tejido conjuntivo vascularizado a la lesión. Todo tipo de agresión: químico, físico, mecánico, etc., al

tejido conjuntivo vascularizado determina una reacción inflamatoria.

Celso describió 4 signos que caracterizan al fenómeno: tumor, rubor, calor y dolor, Galeno agregó un quinto signo: disminución de la función; (Functio laesa) dependiendo de la intensidad de la respuesta inflamatoria, se podrán presentar todos los signos o sólo alguno o algunos de ellos.

Lewis describió más tarde los eventos que suceden en la respuesta inflamatoria: el experimento de Lewis se puede repetir en cualquier momento: si se pasa un objeto romo sobre la piel (con cierta presión) se observará una reacción conocida como "triple respuesta de Lewis" que consiste en: una raya roja en el sitio lesionado, un eritema periférico y un edema de esa zona.

El mecanismo parece ser el siguiente:

Después de la lesión vascular los vasos cercanos sufren vasodilatación (que se manifiesta por la raya roja de Lewis) y disminución del flujo, los leucocitos se adhieren a la pared del vaso y aparecen aberturas entre las células del endotelio de las vénulas por donde comienza a salir (dependiendo del fenómeno inflamatorio) plasma (que provoca el edema) y células (sobre todo polimorfonucleares) estas últimas se salen mediante el fenómeno denominado diapedesis. El producto extravasado (líquido más células) se denomina exudado inflamatorio que se concentra en el lugar lesionado. Tiene lugar la fagocitosis del material extraño si lo hay, y restitución tisular más tarde en el caso óptimo.

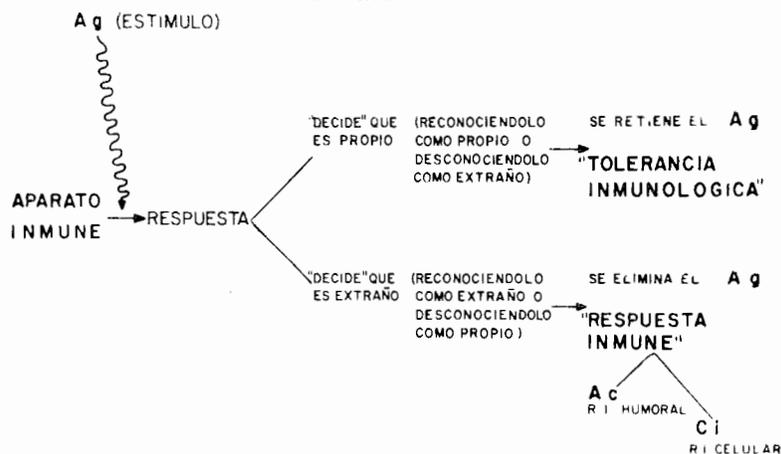
Existen diferencias según el tipo de inflamación por ejemplo en la aguda son los polimorfenucleares los que predominan en el exudado, en la crónica los linfocitos, en la inflamación alérgica existe una gran extravasación de líquido, etc. La histamina juega un papel importante en el aumento de permeabilidad vascular aunque existen muchas otras sustancias que también intervienen. Una dilatación refleja de los vasos cercanos produce el eritema periférico.

Todos los fenómenos estudiados que eventualmente pueden defender al organismo y han permitido la sobrevivencia al través de la evolución de los que los realizan se efectúan de manera similar contra "agresores" de muy diferentes tipos por lo que se dice que son respuestas inespecíficas, las respuestas específicas a una sustancia extraña constituyen la respuesta inmune.

III. RESPUESTA INMUNE:

El organismo de los vertebrados tiene un aparato que se llama "APARATO INMUNE" que se designará con las siglas AI capaz de reaccionar a agentes químicos. Las sustancias que llegan a este aparato le sirven de estímulo y provocan en él una respuesta. El aparato inmune "decide" si la sustancia que lo estimuló es propia (ya sea reconociéndola como propia o desconociéndola como extraña) o si es extraña (reconociéndola como extraña o desconociéndola como propia). Si decide que es propia, la sustancia va a ser retenida en el organismo y a esta respuesta se le conoce como TOLERANCIA, mientras que si decide que es extraña va a tratar de eliminarla del organismo, a esta respuesta se le denomina RESPUESTA INMUNE * (RI), la manera como puede eliminar a las sustancias reconocidas como extrañas es o sintetizando unas proteínas especiales que se denominan anticuerpos (Ac) o produciendo unas células peculiares que se denominan células inmunizadas (Ci). A la primera forma se denomina RESPUESTA INMUNE HUMORAL. Mientras que a la segunda RESPUESTA INMUNE CELULAR (Fig. 2).

FIGURA 2



Respuestas del Aparato Inmune al estímulo Antigénico. El Aparato Inmune responde al estímulo que es el Antígeno (Aq) ya sea reteniéndolo (Tolerancia) cuando se "decide" que la sustancia es propia o tratando de eliminarlo (Respuesta Inmune humoral y celular) si "decide" que es extraño.

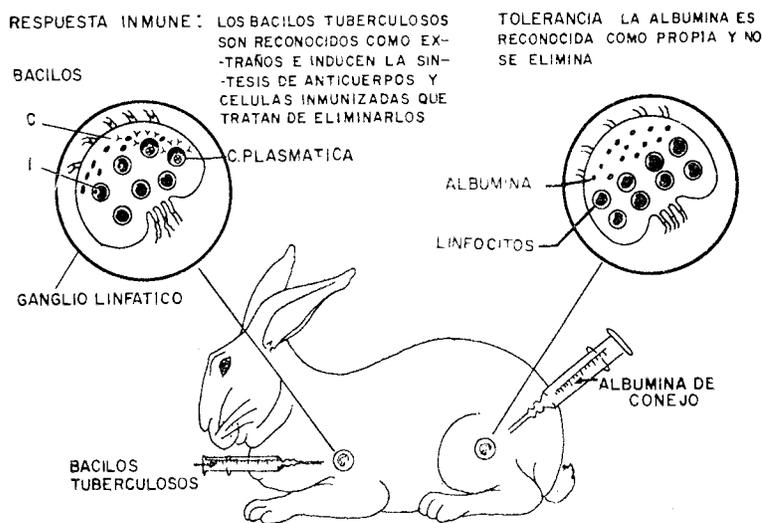
* El término Respuesta Inmune se utiliza aquí en sentido estricto para referirse a aquella Respuesta del aparato Inmune que tiende a eliminar sustancias extrañas, mientras que en otros casos se le utiliza en sentido más amplio para designar a toda respuesta del Aparato Inmune, considerando en este caso, a la tolerancia como un tipo de Respuesta Inmune.

Por ejemplo:

Si a un conejo (A) se le inyecta albúmina de conejo (ac) ésta va a llegar a su aparato inmune quien la va a reconocer como propia y por lo tanto va a retenerla, el conejo tuvo una respuesta de TOLERANCIA hacia la albúmina de conejo, y decimos que es TOLERANTE hacia esta substancia.

En cambio si le inyectamos bacilos tuberculosos (bt) cuando lleguen a su aparato inmune, éste los va a reconocer como extraños (o desconocerlos como propios) y va a tratar de eliminarlos, sintetizando anticuerpos contra él, (RESPUESTA HUMORAL) y produciendo células inmunizadas (RESPUESTA CELULAR). (Fig. 3).

FIGURA 3



Este conejo nos sirve para ejemplificar el "esquema de la figura 2" que representa las Respuestas del Aparato Inmune al estímulo antigénico. En la parte posterior, el animal recibe una inyección de una sustancia propia: albúmina de conejo, ésta llega al Aparato Inmune, donde por cierto proceso es reconocida como propia, y por lo tanto no inicia Respuesta Inmune, la albúmina es por lo tanto retenida. A esta Respuesta que retiene a una sustancia que "fue reconocida como propia", o dicho de otra manera: "la ausencia de Respuesta Inmune a una sustancia que la provoca en la mayoría de los individuos" se le conoce como de Tolerancia. En la parte anterior del animal se le inyectan Bacilos Tuberculosos, éstos llegan al Aparato Inmune, donde son reconocidos como extraños, e inician ciertos cambios histológicos que serán descritos después con detalle, que terminan en la aparición de Anticuerpos y células inmunizadas, que tratan de eliminar a la sustancia extraña. Por medio de Ac la Respuesta Inmune humoral, por medio de las Ci la Respuesta Inmune celular.

Se conoce con el nombre de antígeno (Ag) a la substancia que fue reconocida como extraña (o desconocida como propia) y desencadenó una R.I.

Continuando con el ejemplo anterior, si a ese conejo le buscamos Ac o Ci contra bacilo tuberculoso antes de que se los hubiéramos inyectado y sabiendo que es un animal que jamás ha estado en contacto con este Ag, no se los encontraremos, es decir que para que aparezcan, necesitan ser INDUCIDOS por el Ag, quien inicia la respuesta; por lo tanto decimos que la respuesta inmune es INDUCIDA y no se presenta espontáneamente. Ahora, si tomamos los Ac y Ci producidos por este animal y probamos si reaccionan contra otro Ag, bacilo diftérico por ejemplo, encontramos que no lo hacen; lo que prueba que los productos de la respuesta están dirigidos específicamente contra el Ag que la provocó. Por último si a este mismo conejo, determinado tiempo después lo volvemos a inyectar con el mismo Ag obtendremos más Ac en más breve tiempo y Ci más efectivas, o sea que la respuesta es de mayor magnitud y se presenta con mayor rapidez al 2o. contacto con el mismo Ag; al 3er. contacto es mayor que al 2o. y así sucesivamente hasta llegar a un máximo que se conoce como ESTADO DE HIPERINMUNIZACION, esta tercera propiedad indica que la respuesta tiene MEMORIA.

La RI se caracteriza por esas 3 propiedades que acabamos de describir. Es una respuesta: 1) INDUCIDA, 2) ESPECIFICA y 3) "CON MEMORIA".

Como acabamos de decir, la respuesta está dirigida al Ag que la provocó (lo que se denomina especificidad) pero puede reaccionar con antígenos de estructura muy similar (a estas se les denomina reacciones cruzadas). El tiempo que pasa entre la entrada del Ag y la aparición de la respuesta se le conoce como: periodo de latencia.

A la respuesta al primer contacto con un Ag se le denomina RESPUESTA PRIMARIA, mientras que a la que resulta del 2o. contacto con el mismo Ag y que como acabamos de decir es de mayor magnitud que la PRIMARIA se le conoce como RESPUESTA SECUNDARIA. A la que resulta de un tercer contacto se le llama RESPUESTA TERCARIA y así hasta llegar al ESTADO DE HIPERINMUNIZACION.

Frecuentemente la literatura hace referencia al concepto de "animal normal" con este término se designa a los animales que no han estado en contacto con el Ag particular al que el reporte se está refiriendo, así por ejemplo en un experimento en que se esté estudiando la respuesta al P.P.D. (derivado proteico del bacilo tuberculoso) habrá "animales sensibilizados" que serán aquellos a los que se les inyectó Ag, y habrá animales que no estuvieron en contacto con el Ag, a estos se les reporta como "animales normales".

GENERALIDADES

A) Antígenos:

A la substancia que es reconocida como extraña (desconocida como propia) por el aparato inmune y que desencadena la respuesta inmune se le conoce como antígeno (Ag). Las substancias para ser antigénicas, (antigenicidad) se cree, deben tener las siguientes características: 1) en general un mínimo peso molecular (4000 aproximadamente); entre más grande una molécula generalmente es más antigénica; 2) estructura química compleja; 3) determinada composición química; y 4) que sea heteróloga; entre más lejana de la especie estudiada, en general más antigénica para ella.

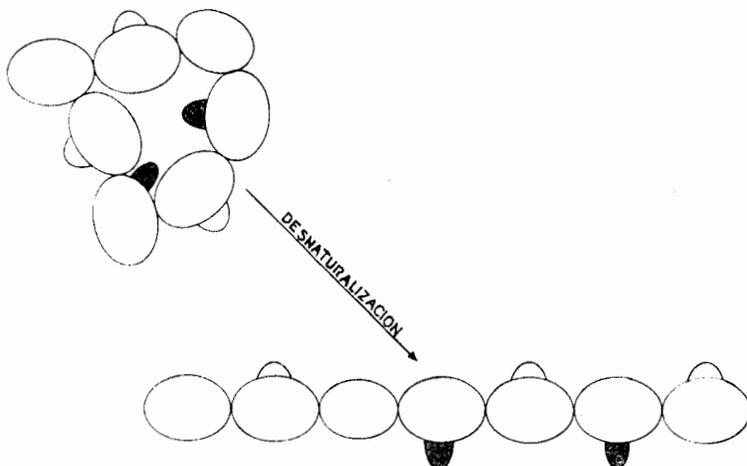
Son antígenos: proteínas, polisacáridos, lípidos y ácidos nucleicos. Además la substancia química debe ser metabolizable, y sus productos deben permanecer cierto tiempo en el cuerpo para permitir la realización del fenómeno.

Por ejemplo el carbón como no es metabolizable, se queda dentro de los macrófagos y no provoca RI; lo contrario sucede con el glucógeno que aunque como el carbón puede ser de alto peso molecular es metabolizado y sus productos muy rápidamente eliminados o consumidos y tampoco provoca RI.

Existen substancias que no son capaces por sí solas de estimular la producción de Ac o Ci pero sí de reaccionar específicamente con ellos, se les conoce como haptenos; si se unen a proteínas se vuelven antigénicos, estimulan la producción de Ac o Ci que reaccionan específicamente con el HAPTENO.

Se ha demostrado que de una determinada molécula antigénica, contra la que se produce RI son pequeñas porciones de la molécula a las que se de-

FIGURA 4



La figura del extremo superior izquierdo muestra esquemáticamente una molécula de Ag. en la que se muestran como salientes los determinantes antigénicos, hacia afuera en blanco los determinantes antigénicos expuestos y hacia adentro en oscuro los determinantes antigénicos ocultos, que no se ponen en contacto con el aparato inmune. Si la molécula se desnaturaliza, pueden aparecer al exterior determinantes ocultos, cambiando así la especificidad de la molécula original.

nomina determinantes antigénicos, cuya cantidad puede variar en cada molécula, el número de determinantes antígenos de una molécula se denomina *valencia*. Existen determinantes antigénicos que se encuentran al exterior en la estructura terciaria de la molécula, a éstos se les denomina *determinantes antigénicos expuestos* y son los que determinarán la especificidad de esa molécula. Existen otros dispuestos hacia adentro que se les denomina *ocultos*, no tienen contacto con el aparato inmune por lo que no determinan respuesta, pero pueden exponerse si se varía la configuración de la molécula; cambiando así su especificidad. (Fig. 4).

Los antígenos son substancias químicas que como ya indicamos deben ser heterólogas, es decir deben pertenecer a un individuo de especie diferente, puesto que en individuos de una misma especie estas substancias son reconocidas como propias, no provocan respuesta inmune y por lo tanto no se les considera como antígenos para esa especie. Existen dos excepciones a esta regla que son los antígenos de grupos sanguíneos y los antígenos de histocompatibilidad.

Los antígenos de grupos sanguíneos son un grupo de substancias que se encuentran adheridas a la

membrana del eritrocito y lo hacen antigénico. Dentro de una misma especie puede haber individuos con diferentes antígenos de grupo sanguíneo. Existen varias series de antígenos de este tipo, que determinan diversos sistemas de grupos sanguíneos, hoy en día se conocen alrededor de 20 (ABO, MNSS, P. Rh, Lutheran Kell, Lewis, Dutty, Kidd Diego, Sutter, "Privado", "Público") pero los más importantes por ser los más antigénicos son el sistema ABO y el Rh, y son los que principalmente se toman en cuenta para efectuar transfusiones sanguíneas.

El sistema ABO está formado por dos sustancias, la sustancia A y la sustancia B. Existen cuatro tipos de individuos: 1) sus eritrocitos tienen sólo sustancia A, 2) sus eritrocitos sólo tienen sustancia B, 3) sus eritrocitos tienen sustancia A y sustancia B y 4) sus eritrocitos no tienen ninguna de las dos sustancias.

Los primeros se dice que pertenecen al grupo sanguíneo A, los segundos al grupo sanguíneo B, los terceros al grupo sanguíneo AB y los cuartos al grupo sanguíneo O. (Cuadro II). Las personas del grupo sanguíneo A tienen circulando en la sangre anticuerpos anti B, mientras que las del grupo sanguíneo B tienen anticuerpos anti a las del grupo AB no tienen ni anticuerpos anti- a ni anti-b, y las del grupo O tienen anticuerpos anti- a y anti-B. Si a una persona del grupo sanguíneo A se le inyectan eritrocitos del grupo sanguíneo B, los anticuerpos anti-B que tiene lagutinarán a los eritrocitos transfundidos y con participación del complemento (al cual haremos referencia más adelante), serán destruidos (hemólisis), lo que puede traer efectos muy dañinos para el organismo como son anemia aguda, choque e insuficiencia renal que puede deberse al choque y/o al depósito en el riñón de los productos (hemoglobina, etc.) derivados de la hemólisis del eritrocito, los que también pueden depositarse en otros órganos como cerebro, hígado y páncreas produciendo daño. Lo mismo sucede si a una persona del grupo sanguíneo B se le transfunden eritrocitos del grupo sanguíneo A. A los sujetos del grupo AB se le pueden transfundir tanto eritrocitos A (pues ellos también tienen este Ag) como eritrocitos B (por la misma razón) y eritrocitos O (que como no tienen ningún Ag de este sistema no provocan respuesta inmune en el sistema ABO) por lo que se les conoce como receptores

universales. A los individuos de grupos sanguíneos O se le denomina donadores universales porque como sus eritrocitos no tienen ni antígeno A ni antígeno B puede darse a un sujeto A, a un sujeto B, y por supuesto a uno O.

Como se podrán dar cuenta se da importancia en la transfusión de sangre, a los eritrocitos que se pasan y no al plasma, en el que van diversas sustancias que siendo de la misma especie no van a ser antigénicas; pero van anticuerpos anti- a en los de grupo sanguíneo B; anti-B en los de A, y anti- a y anti-B en los O; esto se debe a que el plasma transfundido se difunde en los 5 l. de sangre del receptor con lo que los anticuerpos quedan diluidos y el peligro de destrucción de eritrocitos del receptor por anticuerpos del donador es mínimo; sin embargo algún donador puede tener una concentración importante de este tipo de anticuerpos con los que este aspecto de la transfusión también cobra importancia. Debido a ésto, aunque se puede transfundir sangre de grupo A y de grupo O a un receptor A, se prefiere transfundirle siempre de su mismo grupo (que contiene tantos eritrocitos del mismo grupo como anticuerpos del mismo grupo). A un receptor B se le pueden transfundir B y O aunque de preferencia B. A un O siempre se le deben transfundir O puesto que como tiene anticuerpos anti- a y anti-B destruiría a eritrocitos de grupo A, de grupo B y de grupo AB. Por la misma razón antes expuesta al receptor universal aunque puede recibir eritrocitos de grupo A, del grupo B, del grupo AB, y del grupo O puesto que él, no tiene anticuerpos para ninguno de estos grupos, es preferible que reciba de su mismo grupo, porque algún donador A puede tener altas concentraciones de anti-B y destruir muchos eritrocitos (AB) del receptor, o viceversa si el donador es B; si es O puede tener altas concentraciones de ambos anticuerpos. Además de este peligro en las transfusiones debe tomarse en cuenta el grupo sanguíneo Rh al que se hará referencia a continuación. En algunos casos los demás grupos sanguíneos aunque son menos antigénicos podrían tener importancia, por lo que se prefiere casi siempre hacer una prueba cruzada la que también será explicada.

El sistema Rh de grupos sanguíneos que se demostró inicialmente en el mono rhesus (a lo que debe su denominación de Rh y por lo que también se le denomina factor Rhesus) es una serie de antígenos

CUADRO II
Algunos grupos sanguíneos humanos

SISTEMA	GRUPO SANGUÍNEO	AG EN EL ERITROCITO	AGLUTININAS EN EL SUERO.	GENOTIPO	DETERMINACIÓN DEL GRUPO SANGUÍNEO
ABO	O	—	Anti A + Anti B'	OO	No aglutinan ni con suero anti-A ni con suero anti-B
	A	A	Anti B (β)	AO; AA	Aglutina con suero anti-A
	B	B	Anti A (α)	BO; BB	Aglutina con suero anti-B
	AB	A+ B	—	AB	Aglutina con suero anti-A y con suero anti-B
Rh	Rh +	1.— cDe 2.— CDe 3.— cDE 4.— CDE	—	1.—cDe/cde; cDe/cDe 2.—cde/CDe; Cde/cDe; Cde/CDe; cDe/CDe; CDe/CDe 3.—cde/cDE; cdE/cDe; cDe/cDE; cDE/cDE 4.—cde/CDE; CdE/cDE; Cde/CDE; cdE/CDE; CdE/CDE; CdE/cDe; Cde/CDE; CdE/cDE; CdE/CDE; cDe/CDE; CDe/cDe; CDe/CDE; CDE/cDE; CDE/CDE.	Aglutina con suero anti-D
	Rh —	1.— cde 2.— Cde 3.— cdE 4.— CdE	—	1.—cde/cde 2.—cde/Cde; Cde/Cde 3.—cde/cdE; cdE/cdE 4.—cde/CdE; Cde/cdE; Cde/CdE; cdE/CdE; CdE/CdE	No aglutina con anti-D
MN	M	M	—	MN	Aglutina con suero anti-M
	N	N	—	NN	Aglutina con suero anti-N
	MN	M + N	—	MM	Aglutina con suero anti-M y con suero anti-N

nos del eritrocito que se denominan C, c, D, d, E y e. Como el antígeno D es el más antigénico, es el que más se toma en cuenta y se denomina Rh + a los sujetos que contienen el Ag D y Rh negativos a los que carecen de él. El 85% de los sujetos de raza blanca y casi el 100% de los de raza negra y amarilla son Rh+. Este sistema de grupos sanguíneos es importante, pues puede ser responsable de algún problema transfusional. Los sujetos Rh positivos pueden recibir sangre de sujetos Rh+ y de Rh- (puesto que no tienen el Ag, y no serán destruidos) pero una persona Rh- sólo puede recibir eritrocitos de otra Rh- puesto que si se le inyectan eritrocitos con el Ag D (Rh+) estos serán destruidos por una respuesta inmune. Así como en la enfermedad hemolítica del recién nacido (o eritroblastosis fetal) en el cual una madre Rh- destruye los eritrocitos de un hijo Rh+.

La prueba cruzada que se mencionó anteriormente consiste en mezclar suero del donador con células del receptor y células del donador con suero del receptor para ver si hay reacción. Este método es muy útil pues sugiere de no haber reacción que ni hay gran concentración de Ac ni otros grupos sanguíneos además del ABO que pudieran ser perjudiciales en la transfusión.

A los antígenos de grupo sanguíneo como pueden ser diferentes entre individuos de la misma especie se les llama ISOANTIGENOS (isoantígeno A, isoantígeno B, etc.); a los anticuerpos formados en su contra ISOANTICUERPOS y como aglutinan a los eritrocitos se les denomina también ISOAGLUTININAS (isoaglutinina a isoaglutinina B, etc.). Además es importante decir que las sustancias de grupos sanguíneos A y B aunque se encuentran en mayor concentración en los eritrocitos, no son exclusivas de ellos y se encuentran en líquidos y secreciones orgánicas (saliva, esperma, líquido amniótico, lágrimas, orina, etc., en todos los líquidos orgánicos a excepción del líquido cefalorraquídeo) y en todos los demás tejidos menos en testículo, cristalino, vellosidades coriónicas, cabellos, epidermis, uñas, hueso compacto y cartílago. Por supuesto que cada sujeto tendrá en todos estos sitios la substancia del grupo sanguíneo al que pertenezca y que por lo tanto tenga en sus eritrocitos.

No todos los sujetos tienen substancia A o B en su saliva aunque la tengan en la sangre; su pre-

sencia parece estar determinada genéticamente, y así se clasifica a los individuos en "secretores" y "no secretores", según la tengan o no. La mayoría de las personas son secretoras.

La otra excepción a la que se hacía referencia son los antígenos de histocompatibilidad, son isoantígenos que contienen las células, iguales para diferentes células de un mismo individuo y para células de individuos genéticamente idénticos; pero diferentes entre individuos de una misma especie pero diferentes genéticamente y son los que determinan la INMUNIDAD DE TRANSPLANTE, que no permite que células de un individuo aún de la misma especie sean transplantados a otro. Más adelante se dirán algunas cosas más acerca de la inmunidad de transplante.

Estos dos tipos de Ag (los de grupo sanguíneo y los de histocompatibilidad) están determinados por genes que se transmiten de forma dominante de padres a hijos, siguiendo las leyes de Mendel.

A los dos tipos de Ag a los que acabamos de hacer referencia (los de grupo sanguíneo y los de histocompatibilidad) se les denomina celulares por estar adheridos a células. Se sabe que los Ag celulares se encuentran precisamente como constituyentes de las membranas celulares. Otros Ag celulares son los Ag bacterianos, los Ag de parásitos y los Ag virales (aunque los virus no sean células, habitualmente sus Ag se mencionan entre los Ag celulares).

Vale la pena insistir en los Ag celulares de bacterias, químicamente éstos son frecuentemente polisacáridos o lipopolisacáridos; se encuentran en las paredes o en las membranas de los microorganismos, algunos se encuentran en el flagelo de éste como sucede con el Ag H de las salmonelas, son importantes, pues quizá sean los Ag más frecuentemente relacionados con problemas médicos.

Otro concepto acerca de Ag. que vale la pena citar es que las moléculas de anticuerpos pueden ser utilizadas como Ag inyectándolas en una especie diferente de la cual provienen, pues los anticuerpos también tienen determinantes antigénicos.

Existen substancias que se inyectan junto con el Ag, y aumentan su poder de producción de respuesta inmune, y convierten a un mal Ag en uno bueno; se les conoce como adyuvantes, uno de los

más usados es el adyuvante de Freund que es una emulsión de agua y aceite con microbacterias tuberculosas muertas, o las sales de aluminio que son las más usadas en clínica para ayudar a la inmunización de un sujeto, por ejemplo el toxoide diftérico adsorbido a alumbre. El mecanismo de acción de los adyuvantes se desconoce.

B) Anticuerpos:

Son proteínas producidas por el AI como respuesta al estímulo antigénico. Pertenecen a las gamma globulinas séricas y de acuerdo con la nueva nomenclatura se les denomina Inmunoglobulinas.

Existen 5 tipos de Inmunoglobulinas:

1.—IgG que sedimentan como 7S * pesan alrededor de 150,000. Forman la mayor parte de los anticuerpos sanguíneos, son los únicos que atraviesan placenta y pertenecen a las γ globulinas.

2.—IgM o macroglobulinas. Sedimentan a 19 S, son las más pesadas (alrededor de 1 millón) son las que primero aparecen generalmente en la respuesta primaria mientras que las IgG aparecen más tarde y además son las primeras en ocurrir en la escala filogenética. Por acuerdo internacional se les considera como γ globulinas aunque corren en la zona de las betas globulinas en la inmunoelectroforesis.

3.—IgA. Sedimentan entre 7S y 11S pesan alrededor de 150,000. Su función se desconoce pero son las que ocurren en mayor proporción en las secreciones (saliva, calostro, leche, etc.). También corren en la zona de las B pero se les considera como γ globulinas.

4.—IgD. Anticuerpos que se fijan a los epitelios y se denominan reaginas, importantes en los feóxeos alérgicos. Sedimentan como 7S. También se les considera γ globulinas aunque corren en la zona de los B.

5.—IgE también de función desconocida. Consideradas como γ globulinas, con características fisicoquímicas muy parecidas a las IgG.

Las Ig se han definido por la Organización Mundial de la Salud como las proteínas de origen animal que tienen actividad de anticuerpo y otras pro-

* Unidades de Sedimentación en la Ultracentrifuga. Se denominan unidades Sveldberg (S).

teínas relacionadas estructural o antigénicamente con ellas. Aclaran que los componentes del complemento a los que a continuación se hará cita no se consideran como Ig.

Los anticuerpos tienen una porción de su molécula, que es la que reacciona específicamente con el determinante antigénico que lo indujo, a dicha porción de la molécula se le conoce como *sitio activo*, el número de sitios activos en una molécula de anticuerpos, determina su valencia. Los anticuerpos que pertenecen a los IgG, IgA, e IgE son bivalentes, los IgM son polivalentes (alrededor de 5); se desconoce la valencia de IgD.

Los anticuerpos se encuentran circulando en la sangre o en los líquidos extracelulares; en estos sitios reaccionan específicamente con el determinante antigénico del antígeno que indujo su formación, formando un complejo que se denomina COMPLEJO ANTIGENO-ANTICUERPO. Dado que el antígeno es polivalente y el anticuerpo bi o polivalente se pueden formar complejos muy grandes (Fig. 5). El complejo es ahora fagocitado por un macrófago quien lo digiere. Así es, como la respuesta inmune humoral elimina a la substancia que reconoció como extraña.

In Vitro, dependiendo del antígeno la reacción antígeno-anticuerpo, se puede manifestar de diversas maneras, 1) si el antígeno es una substancia soluble reaccionará con el anticuerpo y nosotros no podremos ver la reacción sino sólo demostrarla por inhibición, buscando la presencia de anticuerpos específicos después de la primera reacción por otros métodos que sí podemos ver. A este tipo de reacción se le llama de: *neutralización*. El segundo tipo es el de *precipitación*, sucede cuando el antígeno es particulado; entonces, cuando se forma el complejo Ag-Ac éste pesa mucho y precipita. Otro tipo más es el de aglutinación, que sucede cuando los antígenos son células, y éstas son aglutinadas al unirse el anticuerpo con un sitio activo a una célula y con el otro a otra. Finalmente si el anticuerpo que aglutinó es de un tipo especial (fijador de complemento que puede pertenecer a diversos tipos de Ig) y participan los componentes del complemento a los que a continuación se hará referencia, las células aglutinadas son lisadas. (Fig. 5).

También In Vitro, la cantidad de Ag precipitado depende de la proporción antígeno-anticuerpo que

haya. Cuando existen más Ag que Ac (exceso de Ag) la mayoría de los Ac se agotarán uniéndose a dos determinantes antigénicos sin poder formar un complejo grande que precipite. A medida que aumente la cantidad de anticuerpos aumentará la precipitación hasta llegar a un máximo cuando la proporción de Ac y Ag sea tal que toda molécula bivalente de Ac tenga un Ag pegado en cada uno de sus sitios activos, y no sobre ni Ag ni Ac (zona de equivalencia); la cantidad de precipitación al aumentar la cantidad de Ac irá disminuyendo puesto que habrá más anticuerpos que antígeno (exceso de Ac) y tampoco se podrán formar grandes complejos. Con esto se construye la curva de precipitación, con tres zonas: exceso de Ag, equivalencia, exceso de Ac, con máxima precipitación en la zona de equivalencia.

Hemos dicho que los anticuerpos no aparecen espontáneamente sino que son inducidos específicamente por un Ag, por lo tanto los múltiples Ac que encontramos en el suero de personas o animales, son el resultado de los múltiples estímulos antigénicos con los que están expuestos todos los días, y que pueden entrar a su organismo por diversos sitios (apto. respiratorio, digestivo, urinario, genital, sobre todo en la mujer o al través de la piel). Existen dos tipos de anticuerpos que aunque no están lo suficientemente estudiados aparentemente son una excepción a lo anterior. Unas son las opsoninas, sustancias que facilitan la fagocitosis de una partícula al combinarse con ella. Y los anticuerpos contra grupos sanguíneos (aglutininas); como se supone que estos dos tipos no son inducidos por el Ag, sino que aparecen espontáneamente como manifestación de la información genética se les denomina naturales. Esta suposición se deriva por lo que respecta a las opsoninas de que aparentemente muchos Ag contra los que reaccionan jamás han estado en contacto con ese organismo, y por lo que respecta a los anticuerpos de grupos sanguíneos, sabemos que una persona de grupo sanguíneo A tiene anticuerpos contra eritrocitos de grupos sanguíneos B aunque jamás se le hayan introducido eritrocitos de ningún tipo y así para los demás grupos. Aún no se ha demostrado la existencia de las opsoninas y quizás algunas sólo sean anticuerpos específicos contra cada sustancia y en realidad el sujeto sí haya estado en contacto con ella o con alguna que se parezca químicamente y se haya reaccionado a ella, y otras no sean anticuerpos sino sustancias inespecíficas que

reaccionan con diversos productos. Para los anticuerpos de grupo sanguíneo existe también una explicación igual a la primera que citamos para las opsoninas que deriva de la demostración de las mismas sustancias que tienen los grupos sanguíneos, en diversas estructuras en la naturaleza (algunas plantas y bacterias); entonces lo que sucedería es que al ponernos en contacto desde nacidos con estas sustancias formemos anticuerpos contra las que tengan Ag diferentes a nuestro grupo sanguíneo.

Así como tenemos un aparato que se encarga de las funciones digestivas, al que denominamos aparato digestivo, existe un aparato que se encarga de realizar las funciones inmunes que se conoce como APARATO INMUNE, aunque no lo traigan como tal los libros de anatomía e histología, gracias a los últimos descubrimientos en la materia hoy en día podemos organizar a todas las estructuras que realizan la función inmune y como aparato se define como el: "conjunto de estructuras de un organismo que realiza una misma función"; éstas constituyen uno.

Los órganos que constituyen el aparato inmune son los del tejido linfático; ya nos referiremos más adelante en detalle a ellos, por ahora digamos que como todo órgano, los del aparato inmune, están formados por tejidos y éstos por células. Ahora serán discretas las células que se encargan de la respuesta inmune humoral y se dirá cómo lo hacen. En otra sección se discutirán los órganos y tejidos del aparato inmune.

Existen bastantes pruebas de que es la célula plasmática, la que sintetiza los anticuerpos. La célula plasmática es una célula que se encuentra en todos los órganos del tejido linfático menos en el timo, también se encuentra en la médula osea y en el tejido conjuntivo laxo. Mide aproximadamente 12-15 micras es de forma esférica, redonda al corte, con un núcleo excéntrico esférico; la cromatina se encuentra dispuesta en grumos en la periferia del núcleo. El citoplasma es muy basófilo y es posible observar junto al núcleo una zona no basófila que es donde se encuentra el aparato de Golgi (imagen negativa del aparato de Golgi). Al M/E* el citoplasma se encuentra con abundante retículo endoplásmico rugoso (a lo que se debe la basofilia que se observa con el microscopio óptico) y un aparato de Golgi muy bien desarrollado, además de las es-

* Microscopio electrónico.

estructuras comunes a todas las células. Además de contar con una maquinaria estructural para la síntesis de proteínas existen otras pruebas de que es precisamente esta célula la principal productora de anticuerpos.

El mecanismo por el cual se sintetizan los anticuerpos parece ser el siguiente: la célula que recibe al Ag, es el macrófago (por lo que se dice que es la célula receptora de la inmunidad humoral), esta célula fagocita al Ag, lo digiere, lo metaboliza y elabora un producto que se conoce como partícula inmunogénica, que consiste en ARN que lleva unido un pedazo pequeño del Ag. La partícula inmunogénica es transferida a un linfocito (célula efectora de la inmunidad humoral) y éste se diferencia entonces a célula plasmática, que produce los anticuerpos específicos contra el Ag que estimuló el proceso. Los linfocitos en su camino de transformación comienzan a producir Ac específicos contra el Ag. Como las células que se encuentran en el camino de diferenciación de linfocito a célula plasmática morfológicamente son: "linfocitos", los Ac son producidos tanto por células reconocidas morfológicamente como linfocitos como por la célula plasmática que no es más que un linfocito diferenciado. Más adelante se aclarará el concepto de linfocito.

Se desconoce actualmente cómo se hace la transferencia de la partícula inmunogénica in-vivo. Al microscopio óptico se han visto unidades estructurales formadas por macrófagos rodeando un islote de linfocitos de animales inmunizados. También se han visto en cultivo de tejidos puentes entre macrófagos y linfocitos, y al M/E se han observado comunicaciones intermembranas entre ambas células. Quizás alguna de estas observaciones permita explicar dicho mecanismo. Probablemente la partícula inmunogénica sea pasada al linfocito del macrófago por uno de esos puentes o por una de esas comunicaciones intermembranas. Otro posible mecanismo sería que la partícula inmunogénica sea liberada al medio extracelular por el macrófago y después ella se "meta" en el linfocito.

No se sabe dónde se halla localizado y en qué consiste el mecanismo reconocedor del Ag.

A continuación se presenta otro problema que es el de cómo se encuentra repartida en todas las células formadoras de anticuerpos, la síntesis de todos los anticuerpos específicamente necesarios para

todos los antígenos posibles; y de cuál es el papel del Ag ante una determinada célula efectora para que produzca los anticuerpos específicos contra él. Al respecto se han formulado diversas teorías que pueden dividirse en dos grupos: las instruccionalistas y las seleccionistas.

Las instruccionalistas sostienen que toda célula inmuno competente tiene la capacidad de producir tantos Ac como Ag haya y que la célula inmuno-competente se encuentra produciendo una inmunoglobulina inespecífica, que adquiere su especificidad por INSTRUCCION del Ag ya sea modificando la información genética de la célula estimulada (teorías del templado indirecto) o cambiando la estructura de la proteína cuando ésta se está formando (teoría del templado directo) dentro de la célula.

Las teorías seleccionistas proponen que la capacidad de producir Ac contra todos los Ag se encuentra repartida entre todas las células inmunocompetentes y lo que el Ag hace es SELECCIONAR la parte del conjunto de células que produzca Ac específicos contra él. La selección pudiera llevarse a nivel celular o a nivel subcelular.

La teoría más importante de selección a nivel celular es la "Teoría de selección clonal" propuesta por Burnet. Esta teoría supone que existen tantos grupos de células como Ag haya y que cada grupo, sólo puede producir Ac contra un Ag determinado; lo que el Ag hace es seleccionar al grupo de células que produzcan Ac específicos contra él. Cada uno de estos grupos de células sería una clona* resultante de la división de una célula original y tendrá la misma información genética que esta célula. Lo que el Ag hace es seleccionar a su clona específica y estimularla tanto a producir Ac específicos contra él, como a reproducirse con lo que se ampliaría la cantidad de células en la clona. A una segunda entrada, el Ag encontraría un número mayor de células específicas contra él, lo que explicaría la mayor respuesta al segundo contacto con un Ag (respuesta secundaria) y por lo tanto la memoria INMUNOLOGICA. Aunque esta teoría no ha sido demostrada falsa, un dato que pudiera estar en su contra, es el hallazgo de que una misma célula puede producir Ac contra dos Ag diferentes.

La teoría de selección clonal de Burnet da tam-

* Conjunto que resulta de la multiplicación de un elemento original.

bién una explicación para la tolerancia a la que se hará referencia cuando se hable de este tema.

Las teorías de selección subcelular suponen que cada célula tiene la capacidad de producir Ac contra todos los Ag existentes, que esta capacidad se encuentra reprimida en la información genética de la célula y lo que el Ag haría, sería desreprimir los genes que codifiquen la producción de Ac específicos contra él. De forma semejante como sucede para la inhibición enzimática. Se supone que el mecanismo íntimo es el siguiente: normalmente existe un represor en la célula para cada gen que codifique contra cada anticuerpo; el Ag al entrar a la célula se combinaría con el represor, el gen se quedaría sin represor y dirigiría la producción del Ac para el cual tiene información.

Existe una teoría reciente propuesta por Smithies que se denomina "virus de Ac", esta teoría incluye tanto puntos seleccionistas como instruccionalistas. Esta teoría supone que en las células del timo suceden en el estado embrionario (principalmente) cambios en los ácidos nucleicos de los genes que codifican para inmunoglobulinas, estos ácidos nucleicos dirigen la síntesis de ARN con información para sintetizar Ac y lo sintetizan en célula, formando una estructura que contiene el ácido nucleico rodeado del Ac que formó; a esta estructura se le denomina "virus de Ac", habrá tantos como Ac específicos haya. El "virus" formado saldrá de la célula donde se formó e irá a todas las células que producirán Ac. Entrará en ella y dirigirá la producción de Ac específicos cuando el Ag específico llegue a esa célula. Pero si el Ag se encuentra al "virus" en la circulación antes de que llegara a una célula se combina con el Ac específico contra él, (que es la cubierta del "virus" específico contra ese Ag); lo inactivará y el resultado será una respuesta de tolerancia siempre que entre el mismo Ag pues no habrá células con "virus" específicos contra él, esta teoría explica muy bien la mayor facilidad de desarrollar tolerancia en estado embrionario. Los "virus de Ac" jamás han sido demostrados y esta teoría aunque muy interesante carece de demostración experimental.

Como se habrá visto, algunas teorías responden muy bien a algunos problemas mientras que las demás a otros. Algunas teorías se encuentran actualmente eliminadas como son las instruccionalistas del

templado directo, ya que: pocas veces se ha visto dentro de la célula productora de Ac al Ag; no explican la memoria inmunológica; la producción de Ac continúa aún después de la desaparición del Ag etc. La realidad no está aún definida.

Otros aspectos interesantes en relación a la inmunidad humoral a los que a continuación se hará referencia son: 1) la transferencia materno-fetal; 2) la transferencia experimental de inmunidad humoral; 3) el complemento y 4) los factores que pueden modificar la respuesta inmune humoral.

TRANSFERENCIA MATERNO-FETAL

Por razones que no se conocen a ciencia cierta, el recién nacido no tiene la capacidad de producir Ac, y es durante el primero año de vida que va adquiriendo esta capacidad. Es sobre todo durante los tres primeros meses que su producción es casi nula, el niño se protege con Ac circulantes que provienen de la madre. Como se dijo al hablar de los diferentes tipos de Ig, sólo las IgG tienen la capacidad de atravesar la placenta, y es precisamente esta transferencia materno-fetal de IgG al través de la placenta la que provisiona al recién nacido de Ac. Al través del calostro y de la leche materna pueden también algunas especies de animales recibir Ac, sobre todo IgA, este tipo de transferencia sucede en animales que no la adquieren al través de la placenta como el caballo, la cabra y el cerdo.

TRANSFERENCIA EXPERIMENTAL DE LA INMUNIDAD HUMORAL

Ya que la inmunidad humoral la desarrollan los Ac, y ya que éstos se encuentran en proporción importante circulando en el plasma; la transferencia de suero de un animal a otro puede transmitirle la inmunidad del primero.

La inmunidad humoral además puede transferirse pasando células con capacidad de responder a un Ag determinado (linfocitos) de un animal inmunizado a uno que jamás haya estado en contacto con el Ag; más que una transferencia de inmunidad esto se considera como una inmunidad adoptiva, pues mientras que la transferencia de Ac no cambia al aparato inmune del receptor de los Ac, sino que éste (el receptor) responde al Ag, porque le pasaron

Ac, y cuando se le acaben ya no estará inmunizado a ese Ag, en el caso de la inmunidad adoptiva, la inyección de células específicamente inmunizadas si cambia al aparato inmune del receptor que adopta la inmunidad del donador; y el receptor permanecerá inmunizado y por lo tanto producirá Ac específicos contra los Ag que estaba inmunizado el donador, como si él hubiera sido el inmunizado y mostrará además memoria inmunológica como si ya hubiera estado en contacto con el Ag.

COMPLEMENTO: (C).

El complemento es un conjunto de 11 componentes proteicos que se encuentran en el suero que se denominan: C'1q, C'1r, C'1s, C'2, C'3, C'4, C'5, C'6, C'7, C'8 y C'9; esta es la denominación que se utiliza para el complemento humano, para otras especies la denominación puede ser diferente. Es importante recalcar y ya lo habíamos hecho al referirnos a la definición de inmunoglobulinas, que los componentes del C' no son anticuerpos; sin embargo, los consideramos aquí porque participan en muchos fenómenos de inmunidad humoral. Entre los fenómenos inmunes en los que participa el C' el que más se ha estudiado es el de lisis de células.

El mecanismo es el siguiente: en la membrana de la célula que se va a lisar se encuentra un determinante antigénico, contra el que se producen Ac si la célula es inyectada a un animal para el que la célula sea antigénica. Al Ag en la membrana se le pega el Ac formándose el complejo Ag-Ac en la superficie celular. Al Ac se le pegan los tres primeros componentes del C' (C'1q, C'1r, C'1s) unidos por una molécula de calcio formando C'1; ya que está pegado C'1 al Ac activa un sitio de la membrana para que se peguen juntos dos componentes más C'4 y C'2; estos dos componentes se pegan directamente a un sitio de la membrana y activan a varios C'3; muchos C'3 activados se pegan directamente en la membrana, y entonces activan a C'5, C'6, y C'7 que se pegan juntos directamente en otro sitio de la membrana, que preparan para los siguientes componentes y se retiran de esos sitios, a los que llegan juntos C'8 y C'9 quienes producen agujeros en esos sitios, estos agujeros que pueden verse con M/E miden de 80 a 100 Å, por ellos se sale K de la célula y le entra Na, le entra agua a la célula y

este desequilibrio osmótico hace que la célula revienta.

Los componentes que en realidad producen la lesión celular son C'8 y C'9, pero para que lleguen a la membrana estos componentes tiene que haber sucedido toda la reacción anterior que se acaba de describir; es pues una reacción en cadena que requiere que para que se pegue el elemento que sigue se debe haber pegado el anterior, y si falta algún elemento la reacción se "atora" y no llega a su fin. Además para que se pegue C'1 tiene que haberse pegado el Ac específico. Otra cosa importante es que es una reacción que se multiplica, puesto que con que se haya pegado un C'1 se hacen muchos agujeros, esto se debe a que por un C'4-C'2 se pegan muchos C'3 como acabamos de describir. La célula que se lisa pudiera ser una bacteria con lo que se evitaría una infección, o un eritrocito (este es el fenómeno que sucede en las hemólisis de eritrocitos incompatibles en grupo sanguíneo) o leucocitos o plaquetas como sucede en algunas enfermedades de autoinmunidad; o muchos otros tipos de células que han sido lisadas experimentalmente o cuya lisis produce alguna enfermedad.

La inmunolisis, como se le denomina a este tipo de lisis celular, es pues un fenómeno inmunológico en el que participa el C'. Sin embargo previo a la actividad del C' ha sucedido la reacción Ag-Ac. Como el C' COMPLEMENTA la acción del Ac para eliminar al Ag, Bordet le denominó precisamente COMPLEMENTO.

El C' tiene algunas características importantes como son: 1) es termolábil: si calentamos Ac a 56° C por 20' éstos siguen siendo activos, esto no sucede con el C' que tiene algunos componentes termolábiles, y al ser inactivados por calor no se puede reactivar la reacción. 2) es inespecífico, a diferencia de los Ac que son específicos, (uno para cada Ag) el complemento siempre es el mismo, y la reacción siempre es como la describimos sin importar cuál haya sido la reacción Ag-Ac previa (esta sí es específica). 3) el complemento es intercambiable entre especies, por ejemplo para lisis de células humanas puede usarse suero de cobayo (que contiene al C') que es precisamente el que más se usa en los laboratorios. 4) el C' se produce principalmente por el hígado y el intestino, se desconoce con exactitud las células que producen cada uno de los componentes; y según parece por macrófagos peritoneales.

Un sujeto puede estar complementopénico, es decir disminuida su cantidad de C', esto sucede en desnutridos severos, en enfermos con síndrome nefrótico u otras nefropatías en las que se pierdan proteínas por orina. Estos sujetos tienen mayor frecuencia de infecciones que además de otras causas (entre las proteínas también se pierden Ac, y el desnutrido también tiene deficiencias de Ac) pudiera deberse a su complementopenia.

Filogenéticamente el C' aparece casi simultáneamente a la respuesta inmune, por lo que casi todos los sujetos con respuesta inmune (Ac y Cs) tienen complemento.

Además de la inmunolisis, el C' participa en otros fenómenos inmunes, cuando C'5 se ha pegado se produce una substancia: anafilatoxina, que participa en fenómenos de anafilaxia, haciendo que las células cebadas liberen su histamina; cuando se han pegado C'5 y C'6 se libera una substancia que se denomina substancia quimiotáctica para polimorfonucleares* que atrae al sitio donde ha sucedido la reacción polimorfonucleares como sucede en el fenómeno de Arthus. Parece además participar en la fagocitosis, en la opsonización, en la digestión intracelular y otros fenómenos de aglutinación y adherencia inmunes.

4.—FACTORES QUE MODIFICAN LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL

Dividiremos a éstos en dos: los que dependen del huésped, y los ajenos a él.

LOS QUE DEPENDEN DEL HUESPED:

1) Edad. Ya se hizo referencia a este factor al hablar de transferencia materno fetal; se dijo que los recién nacidos no tienen la capacidad de responder con respuesta inmune humoral, y que van adquiriendo esta capacidad conforme se van desarrollando, respondiendo cada vez mejor (cuantitativamente). La calidad de la respuesta también es diferente; los primeros Ac que se sintetizan son IgM y la capacidad de sintetizar IgG aparece después.

Además del desarrollo del tejido linfático, (aparato inmune) existen otros factores que podrían ex-

* Se denomina así a los leucocitos granulados (neutrófilos, eosinófilos y basófilos).

plicar este fenómeno, algunos de los cuales se desconocen.

2) Nutrición. Al hablar de C' se dijo que en sujetos muy hiponutridos disminuía la producción de Ac, también en animales experimentales se ha logrado disminuirla al producir avitaminosis B y C.

3) Enfermedades: Más adelante se hablará de unas enfermedades denominadas inmunodeficiencias, en algunas de las cuales se encuentra disminuida la capacidad de producir Ac.

En otros padecimientos, sobre todo aquellos que produzcan un estado general muy malo, la respuesta humoral puede estar deficiente, como sucede en la tuberculosis. En algunas infecciones como en la mononucleosis infecciosa, enfermedad viral que parece afectar directamente a las células inmunocompetentes también se encuentra deficiente.

4) Adyuvantes. También ya se habló de estas substancias que pueden favorecer la producción de Ac.

LOS AJENOS AL HUESPED

1) Eliminación del aparato inmune. La eliminación por cualquier método de la parte del aparato inmune encargada de la producción de Ac disminuirá o hará desaparecer su producción. Las formas como podemos eliminar el aparato inmune son:

a) quirúrgicamente.

b) por radiación que además de afectar al aparato inmune, parece afectar directamente a los Ac desnaturalizándolos.

c) con substancias inmunodepresoras. Estas substancias se han utilizado mucho por este efecto, para evitar el rechazo de trasplantes o en enfermedades como las de autoinmunidad en las cuales la reacción inmune está dirigida contra el propio huésped, pues actúan directamente sobre las células encargadas de los fenómenos inmunes. Entre ellas se encuentran: la cortisona (inhibiendo la fagocitosis y digestión del Ag, al estabilizar la membrana del lisosoma del macrófago); substancias alquilantes como la mostaza nitrogenada (deprimiendo la síntesis de DNA en las células del aparato inmune); antibióticos como la actinomicina o la estreptomycin, cloramfenicol y puromicina (inhibiendo la síntesis de RNA el primero y de proteínas los tres últimos) y

antimetabolitos que alteran en algún paso la síntesis de ácidos nucleicos, como la aztioprina (Inmuran), que es la más usada actualmente en transplantes, que actúa inhibiendo la síntesis de purinas.* A todas estas substancias por similar la acción de la radiación también se les denomina radiomiméticas. Al actuar directa o indirectamente sobre la síntesis de proteínas, como los Ac son proteínas, se está actuando sobre su producción.

d) suero antilinfocítico, este se produce inyectando linfocitos de un animal al que se quiere inmunodeprimir en otro que sintetiza Ac contra los linfocitos inyectados, después se recoge su suero (que lleva los Ac anti-linfocito) y se inyecta en el animal al que se quiere inmunodeprimir, los Ac reaccionarán con los linfocitos de este animal, que ya no podrán responder inmunológicamente; ya se citó la función del linfocito en la respuesta inmune humoral.

Un concepto importante acerca de lo que nos hemos estado refiriendo es el de antisuero, se denomina así, a un suero que contenga Ac contra un Ag determinado. Por ejemplo si inyectamos eritrocitos de borrego (EB) a un conejo, éste sintetizará Ac contra los EB, que se encontrarán circulando en su sangre, si obtenemos suero de este conejo, en él estarán los Ac contra los EB, este suero es en este caso particular el antisuero.

C) INMUNIDAD CELULAR

Al inicio de este trabajo se dijo que las formas como el aparato inmune podía eliminar a las substancias que ha decidido son extrañas, son dos: ya sea sintetizando Ac o por medio de unas células que tienen un comportamiento modificado ante el Ag que denominamos células inmunizadas (Ci).

El mecanismo de fagocitosis al cual ya se ha hecho mención, está íntimamente ligado a los mecanismos de inmunidad celular, de hecho como se verá más adelante, ésta no es más que una fagocitosis con caracteres especiales, por lo que antes de continuar conviene recalcar que después de que la célula fagocítica ha ingerido el Ag, el curso de los acontecimientos dependerá del resultado de esta fagocitosis (destrucción o no del Ag).

* Un tipo de bases nitrogenadas constitutiva de la molécula de DNA.

Dentro de la inmunidad celular se consideran una serie de fenómenos que se califican como inmunes por cumplir con las características que definimos como requisito para que un fenómeno sea inmune y además por tener mucho parecido con la inmunidad humoral aunque también muestra algunas diferencias a las que a continuación se hará referencia.

Existen algunas enfermedades infecciosas en las cuales no existe correlación entre la presencia de anticuerpos específicos contra el agente infeccioso en el suero del huésped y su estado de resistencia a dichos agentes. Esto sucede por ejemplo en el caso de Brucella, Salmonella y otras bacterias gram negativas y mycobacterianas como Mycobacterium tuberculosis y Mycobacterium leprae. Esta resistencia se manifiesta por la aparición de células linfoides que se denominan células inmunizadas, con un comportamiento diferente ante el Ag que las induce.

Este compartimiento modificado es por lo tanto inducido pues el animal que muestra esta resistencia por haber estado en contacto con el Ag resiste una dosis letal del mismo, mientras que un animal "normal" se muere. Es además específico puesto que no se presenta ante un Ag diferente y tiene "memoria" puesto que el huésped muestra mayor resistencia en contacto sucesivos con el mismo Ag.

El comportamiento modificado consiste en una mayor eficacia en ingerir, matar (si el Ag es un agente vivo) y digerir al Ag por las células inmunizadas.

La resistencia y por lo tanto el comportamiento modificado es transferible de un animal inmune a uno "normal" por medio de estas células de comportamientos modificado o por medio de fragmentos de las mismas, pero no por medio del suero como sucede en la inmunidad humoral. En realidad no es una inmunidad transferida sino una inmunidad adoptada la que adquiere el receptor "normal" y sus células mostrarán en adelante compartimiento modificado ante el Ag que lo indujo en el animal inmunizado originalmente.

Las células que realizan los fenómenos de inmunidad celular son también células del tejido linfático, aunque aparentemente de origen ontogénico diferente a los que realizan los de inmunidad humoral; como será explicado más tarde.

La célula receptora es un linfocito morfológicamente idéntico al de la inmunidad humoral, sólo que en lugar de diferenciarse a célula plasmática por inducción del Ag se modifica a una célula diferente que es la que en este trabajo ha sido denominada como "célula inmunizada" y es la que presenta el compartimiento modificado. Las células ingieren al Ag y lo digieren dentro de ellas, el fenómeno se diferencia de la fagocitosis inespecífica a la que me referí anteriormente en las características de ser inducida, específica con memoria y transferible. Los monocitos parecen ser también células inmunizadas.

Existen algunos experimentos que han permitido concluir aquellas características. En 1942 Lurie realizó el siguiente experimento. Obtuvo fagocitos de animales inmunes (contra *Mycobacterium tuberculosis*) y de animales no inmunes (contra el mismo Ag), los colocó en la cámara anterior del ojo de un conejo, después de que hubieran fagocitado cierta cantidad de *Mycobacterium tuberculosis*; los fagocitos de animales inmunes inhibieron el crecimiento del bacilo mientras que los que provenían de los animales normales los bacilos se reprodujeron. Por medio del uso de antibióticos que no penetraron a las células se podía mantener estéril el medio extra celular. Este experimento que permite el control tanto del Ag pues no se permite la entrada de otros, como de población celular demuestra la existencia del fenómeno de compartimiento modificado y la independencia de la presencia de Ac. Con un experimento similar puede demostrarse que el fenómeno es específico, pues no sucedería con otro Ag con el que las células no hayan estado en contacto. (Fig. 5). Actualmente puede hacerse el mismo experimento in vitro y demostrar la independencia de la inmunidad celular de la presencia de Ac.

Es importante decir ahora que en un animal entero, la respuesta inmune es más eficiente si suceden simultáneamente ambos tipos de respuesta inmune (Inmunidad celular, Inmunidad humoral) además un Ag determinado habitualmente induce ambos tipos de respuesta. Contra algunos Ag algún tipo de respuesta puede ser más eficiente: contra bacterias gram+ parece ser más importante en su eliminación la inmunidad humoral, mientras que contra Gramm-virus, hongos y mycobacterias la inmunidad celular.

Los Ag que inducen inmunidad celular no nece-

sitan ser agentes infecciosos, sino que pueden ser células heterólogas o sustancias químicas simples.

La inmunidad celular puede deprimirse con métodos semejantes con los que se deprime la inmunidad humoral. Los métodos que destruyen a las células linfáticas (radiación, suero antilinfocítico, etc.) también deprimen la inmunidad celular, puesto que en el tejido linfático que es destruido por estos métodos se encuentran las células que se encargan de la inmunidad celular; los métodos quirúrgicos varían en el órgano que debe extirparse, como se dirá más adelante, es el timo el que debe extirparse en el feto en el recién nacido para eliminar la respuesta inmune celular. Aunque no se sintetizan Ac en la inmunidad celular (por lo menos no se han demostrado) el fenómeno sí implica la síntesis de moléculas proteicas (desconocida actualmente, posiblemente enzimas) por lo que los métodos que deprimen la síntesis de proteínas (azatioprina, actinomicina D, etc.) también deprimen la inmunidad celular.

Sabemos mucho menos del mecanismo de la inmunidad celular, que del de la inmunidad humoral, y en realidad desconocemos el mecanismo íntimo, así como el estrato molecular que la caracteriza. Probablemente el Ag induce la síntesis de enzimas por la célula inmunizada, de tal manera que a un segundo contacto con el Ag es destruido por las enzimas más eficientemente.

El fenómeno de Inmunidad Celular, aunque frecuentemente olvidado, es fundamental dentro de la respuesta inmune, constituye el mecanismo que explica la resistencia a un sinnúmero de enfermedades infecciosas, así como la resistencia a la aparición de tumores, es la principal responsable del rechazo de injertos y de un gran número de enfermedades de autoinmunidad.

D) TOLERANCIA INMUNOLOGICA

También al principiar este trabajo, dijimos que el aparato inmune ante un sustancia química decidía si era propia o si era extraña, que si decidía que era extraña trataría de eliminarla por medio de la respuesta inmune, mientras que si decidía que era propia iba a ser retenida y que esta respuesta se conocía como de TOLERANCIA.

La respuesta de tolerancia se caracteriza por la

ausencia de respuesta inmune a una sustancia que la provoca en la mayoría de los individuos. El fenómeno es sumamente importante y explica por qué no rechazamos a nuestros propios tejidos, que si son puestos en otro individuo (no relacionado genéticamente) son eliminados por una respuesta inmune. Esto es lo que Ehrlich denominó el "horror autotoxicus" fenómeno según el cual el aparato inmune elimina sustancias extrañas y no lo hace con las propias con el peligro de "autointoxicarse" si lo hiciera. Si nosotros no "toleráramos" nuestros propios tejidos, las consecuencias serían gravísimas para el tejido no tolerado o para todo el individuo, como sucede en las enfermedades de autoinmunidad, en las cuales se pierde la tolerancia hacia alguno de nuestros tejidos con las consecuencias que provoca la respuesta inmune hacia nuestros propias estructuras.

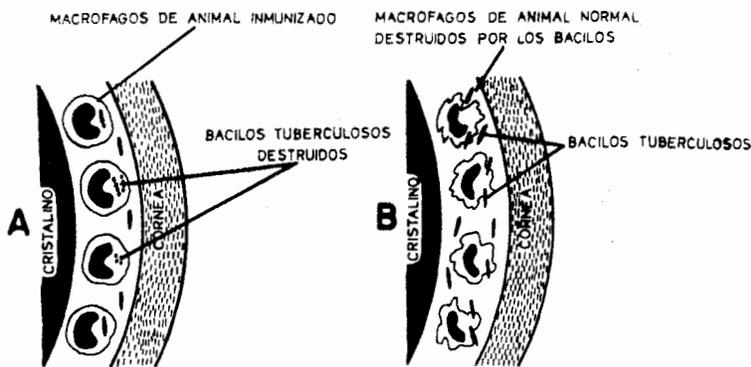
A la sustancia química que produce un estado de tolerancia se le conoce con el nombre de tolerágeno, puede y de hecho habitualmente lo es, antigénico para otro miembro de la misma especie o de otras especies.

Aparentemente muestra algunas características de la respuesta inmune: es inducida por el tolerágeno, pues el aparato inmune ha estado en contacto con él previamente para decidir posteriormente que es propio y, el estado de tolerancia puede ser transferido pasivamente por medio de células linfoides del animal tolerante.

Es además específica, puesto que el animal es tolerante a determinados antígenos, mientras que produce respuesta inmune a otros; a diferencia de la inmunodepresión o de un animal inmunodeficiente en los cuales la respuesta inmune está deprimida o se encuentra ausente en general.

El estado de tolerancia puede hacerse desaparecer de un animal tolerante administrándole células sensibilizadas contra ese Ag de otro animal que no sea tolerante a ese Ag o por la administración de un Ag relacionado (parecido inmunológicamente) con el tolerágeno. De esta vez en adelante el animal dejará de ser tolerante a esa sustancia, la reconocerá como extraña y la eliminará por medio de una respuesta inmune.

Además puede haber reacciones cruzadas de tolerancia, es decir que un animal tolere a un Ag similar al tolerágeno inicial que indujo el estado de tolerancia.



EXPERIMENTO DE LURIE

FIGURA 5

En A; en la cámara anterior del ojo (entre córnea y cristalino) se inyectaron "Macrófagos" de un animal inmunizado a bacilos tuberculosos y bacilos tuberculosos vivos. Las células inmunizadas destruyeron a los bacilos. Afuera de las células se muestran en forma de bastoncitos los bacilos tuberculosos, adentro de las células se ejemplifican bacilos tuberculosos rotos. En B; en la cámara anterior del otro ojo, se inyectaron "Macrófagos" de un animal normal (que no había estado en contacto con bacilos tuberculosos). Los bacilos tuberculosos se reprodujeron y destruyeron a las células.

Para mantener el estado de tolerancia es necesario aparentemente la presencia continua del Ag aunque sea en dosis muy bajas, pues en su ausencia puede disminuir o hasta desaparecer.

El mecanismo por el cual el aparato inmune sabe qué estructuras son propias se desconocen, sin embargo algunas cosas sabemos:

Hace varios años Owen describió que borregos gemelos dicigóticos (que se originan de dos óvulos distintos) tenían en su sangre eritrocitos de grupo sanguíneo diferente al propio, que pertenecía al de su hermano gemelo. A estos animales se les denominó quimeras, por tener elementos diferentes inmunológicamente sin rechazarlos. Esto hizo suponer a Burnet que la tolerancia (puesto que lo que los borregos tenían no era más que tolerancia hacia los eritrocitos de su gemelo) se desarrollaba en el período embrionario; que cuando el aparato inmune se estaba formando, si tenía contacto con un Ag se iba a volver siempre tolerante hacia él, en lugar de provocar respuesta inmune. El propuso en su "teoría de selección clonal" la cual ya ha sido mencionada, que en el desarrollo del tejido linfóide aparecen por mutación tanto grupos diferentes de células como posibles antígenos haya, cada grupo con posi-

bilidad de reaccionar contra un solo Ag, que si este se ponía en contacto con las células correspondientes a él en el desarrollo embrionario, las células eran destruidas. Con esto desaparecerían las células elaboradas contra ese Ag, y cuando éste se pusiera en contacto con el aparato inmune después del nacimiento ya no encontraría células contra él, por lo tanto no se produciría para eliminarlo una respuesta inmune y el resultado sería una tolerancia.

Esto además de explicar por qué somos tolerantes a nuestras propias estructuras que al estarse desarrollando en la vida embrionaria, se ponen en contacto con el aparato inmune, permitía explicar algunas enfermedades de autoinmunidad como sucede en la orquitis autoinmune, en la cual la respuesta inmune está dirigida contra los espermatozoides propios, éstos se desarrollan en el adolescente, mucho tiempo después de que se ha formado el aparato inmune y por lo tanto no destruyeron a las células dirigidas contra ellos. Habitualmente los espermatozoides están separados por ciertas estructuras testiculares de toda célula del aparato inmune y no se ponen en contacto con él, por lo que en la mayoría de las personas no existe este problema.

Pero como sucede en esta enfermedad, si esta barrera es rota por alguna razón (víruela por ejemplo) y los espermatozoides se ponen en contacto con el aparato inmune, serán reconocidos como extraños, y se reaccionará contra ellos.

Esta teoría originaba dos implicaciones demostrables: una era que si a un animal en estado embrionario nosotros le inyectábamos algún Ag aunque no sea una estructura propia, el animal después de nacido y para siempre reconocerá a ese Ag como propio, y la segunda es que si una estructura propia se la quitamos a un animal en estado embrionario, después la reconocerá como extraña.

Los dos experimentos se realizaron y confirmaron la teoría. Medawar demostró la primera predicción con el siguiente experimento: inyectó células de un animal a un embrión no relacionado genéticamente, al través de uno de los vasos del ojo, sin separarlo de la circulación materna y lo dejó nacer; después de cierto tiempo de nacido al animal se le pusieran transplantes de piel del donador* de células y no los rechazó.

La segunda predicción fue demostrada por Triplett, quien realizó el siguiente experimento: a un

animal (renacuajo) le extrajo la hipófisis que entre otras funciones en este animal es importante en la coloración de la piel, dejó desarrollándose al animal que se volvió albino, y mantuvo su hipófisis en otro renacuajo, cuando el renacuajo albino hubo terminado su desarrollo, se le colocó subcutáneamente su propia hipófisis, en los primeros días el animal adquirió color, con lo que se demostraba que la hipófisis seguía siendo funcionante, pero después fue rechazada por el propio animal al que pertenecía.

Con estos experimentos se demostraba pues, que la tolerancia podía ser inducida en el estado embrionario, y se confirmaba esta parte de la hipótesis de Burnet, quedaba por demostrar que lo que el Ag hacía en el estado embrionario en realidad era destruir a las células dirigidas contra él, esto no ha sido demostrado y el mecanismo que hace se produzca tolerancia en el estado embrionario se desconoce.

Al período durante el cual se podía inducir tolerancia en un animal se le denominó "período de adaptación" que era variable según las especies, en el conejo necesitaba ser antes del nacimiento lo mismo que en el humano, mientras que en el ratón puede hacerse hasta algunos días después de nacido el animal.

Más tarde hubo algunos hallazgos que hicieron pensar que la tolerancia no sólo podía ser inducida en el estado embrionario cuando el aparato inmune se estaba desarrollando, sea cual fuere el mecanismo, pues se demostró que se podía provocar tolerancia en adultos y además que en el embrión bajo ciertas condiciones es posible provocar respuesta inmune.

Las formas con que se puede inducir tolerancia en adultos son tres: 1) según la dosis del Ag: Felton demostró que si se daban grandes cantidades de Ag se podía provocar tolerancia en lugar de respuesta inmune, esto explicaba por qué después de estimular a un animal varias veces con un mismo

* (como se dirá al hablar de transplantes, todos los tejidos en un mismo individuo tienen casi los mismos Ag de histocompatibilidad, por lo que no importaba en este experimento, que no fueran el mismo tipo de células las que se inyectaron para inducir tolerancia, y las que fueran probadas después; los eritrocitos son una excepción por lo que en las quimeras no sucedería lo mismo y no aceptarían transplantes de piel un gemelo de otro).

Ag y obtener respuesta inmune, de repente ya no responde a ese Ag. A este fenómeno se le conoce como parálisis inmunológica de Felton.

Mitchison demostró más tarde que también con dosis muy pequeñas de Ag es posible provocar tolerancia en lugar de respuesta inmune.

Con esto Mitchison propuso que por lo que respecta a la dosis, cuando ésta es grande o pequeña provoca tolerancia mientras que dosis medias son las que producen respuesta inmune.

El mecanismo como actuaría la dosis en realidad se desconoce también.

2) Según la vía de administración del Ag: Sulzberg, Chase y Battisto produjeron tolerancia a un Ag si este se daba por vía oral y más tarde se demostró que era posible lograrlo si el Ag se administraba por vía porta.

Esto se podría explicar suponiendo que el resultado del estímulo antigénico (tolerancia o respuesta inmune) depende de la forma como llegue el Ag al aparato inmune, en los casos de administración por vía oral o por vía porta el Ag llegaría a los macrófagos del hígado quienes los fagocitarían pero no tendrían a quién mandarles la partícula inmunogénica o ellos no son macrófagos con capacidad de elaborarla por lo que se provocaría tolerancia.

3) Si un Ag se administra junto o poco antes de algún agente inmunodepresor, después de que el animal recupera su reactividad general, queda tolerante a aquel Ag.

Las cuatro formas de provocar tolerancia quizás en realidad signifiquen diferentes cosas, y sólo alguna de ellas o varias sean las que expliquen por qué no rechazamos a nuestras propias estructuras y por qué gemelos univitelinos o animales isogénicos (ambos con la misma información genética) aceptan transplantes entre ellos. Falta mucho por saber y conocer cómo es que el aparato inmune decide si una substancia es propia o extraña.

E) APARATO INMUNE

Como se dijo anteriormente existe un conjunto de estructuras orgánicas en los animales con respuesta inmune que cumplen con los requisitos para que se les considere como un aparato.

Los órganos que se encargan de las funciones inmunes, tanto respuesta inmune como de tolerancia, son los formados por el tejido linfático, la presencia de este tejido está íntimamente ligada ontogénica y filogenéticamente con las funciones inmunes. Desde el punto de vista filogenético la función inmune aparece en los animales que tienen tejidos linfáticos. Lo tienen casi todos los vertebrados exclusivamente, los animales filogenéticamente inferiores a los vertebrados carecen de tejido linfático y por lo tanto de función inmune. El primer animal que en la escala filogenética presenta función inmune, tanto humoral como celular, es la lamprea, que es un pez inferior, este animal tiene células similares a linfocitos y bazo; a medida que progresa el desarrollo filogenético se hace más complejo tanto el aparato como la función inmune, las aves carecen de ganglios linfáticos y es hasta los mamíferos que el aparato inmune y la función que éste realiza alcanzan su máximo desarrollo.

A continuación describiremos el aparato inmune: primero los órganos que lo componen, en seguida las células que realizan las funciones inmunes y se dirá la manera como lo hacen (aunque en varias ocasiones en este trabajo ya se ha hecho referencia a esto) y finalmente se dirán los cambios que suceden en algunos de los órganos del aparato inmune durante la respuesta inmune tratando de relacionarlos dentro de lo posible a la función.

Los órganos del aparato inmune se dividen en primarios o centrales y en secundarios o periféricos. Los órganos centrales son: el timo, la bolsa de Fabricio y la médula ósea en las aves; y en los mamíferos: el timo, órganos que se suponen equivalen funcionalmente a la bolsa de Fabricio (apéndice, amígdalas y placas de Peyer) y la médula ósea. Los periféricos son: el bazo, los ganglios linfáticos (en los mamíferos), los nódulos linfáticos no encapsulados que se encuentran dispersos en todo el organismo (tracto respiratorio, urinario, gastrointestinal) y células linfoides aisladas que se encuentran repartidas en el tejido conjuntivo (tejido conjuntivo laxo, sangre, linfa, etc.).

Los órganos centrales se consideran como tales por "dirigir" la función de los periféricos, los cuales por "dirección" de los centrales son los directamente encargados de la respuesta inmune.

El timo es un órgano situado en el mediastino anterior, está formado por dos lóbulos, cada uno

cubierto por una cápsula de tejido conjuntivo de la cual parten tabiques incompletos que dividen cada lóbulo en lobulillos. Cada lobulillo está formado por una corteza (que se tiñe más oscura con las tinciones habituales) que es la parte periférica pegada a los tabiques de tejido conjuntivo y una parte central denominada médula, ya que los tabiques son incompletos, la médula de un lobulillo se comunica con la de otro.

La corteza está formada por un gran número de linfocitos (que aquí se denominan timocitos) los hay de diferentes tamaños y con núcleo de diferente cromaticidad indicando la existencia de una serie de células (de menos a más diferenciadas); en la médula también los hay pero en mucho menor concentración (por lo que la médula se tiñe menos); existen además tanto en la corteza como en la médula células epiteliales que tienen prolongaciones (unidas las de una célula con las de otra por desmosomas) de manera que se forma una red sobre la que descansan los linfocitos. A estas células se les conoce como reticulares. En la médula existen además los denominados corpúsculos de Hassall. Son unas estructuras circulares formadas por células epiteliales en la periferia rodeando el centro; les siguen hacia adentro capas concéntricas de queratina y en el centro puede haber uno o dos linfocitos, o alguna célula en degeneración aparente, o puede estar vacío. El estroma del timo está formado por una cantidad muy pobre de fibras reticulares casi exclusivamente rodeando a vasos. (Fig. 6).

Desde el punto de vista embriológico, el timo se origina del endodermo de la tercera bolsa bronquial, de éste parecen derivarse las células reticulares y los corpúsculos de Hassall, mientras que los linfocitos se originan del mesodermo que rodea al primordio tímico o como algunos creen se diferencian de las mismas células epiteliales por estímulo de células mesenquimatosas locales.

En el nacimiento el timo es un órgano completamente desarrollado con un peso grande en proporción al peso del cuerpo, sigue creciendo hasta la pubertad en que involuciona, y es substituido por tejido graso entre el cual se encuentran algunas células reticulares, permaneciendo así habitualmente durante el resto de vida.

El timo es un órgano linfático bien diferente a los demás, no está formado por nódulos linfáticos, estructuras que serán descritas a continuación y que son la estructura histológica fundamental de los de-

más órganos linfáticos; carece prácticamente de células plasmáticas no está dispuesto como los demás órganos del aparato inmune lo más accesible a la entrada de sustancias extrañas, muy difícilmente pueden entrar los Ag al parénquima tímico y ponerse en contacto con sus linfocitos, esto quizás se deba a lo que Clarck describió al M/E y denominó barrera hemato-tímica, formada por células epiteliales que se encuentran rodeando a los capilares del timo, separándolos de los linfocitos. Se creyó que esto también podría explicar otra diferencia entre el timo y los demás órganos linfáticos y es que éste no produce respuesta inmune a la inyección de un Ag, sin embargo se demostró que esta no era la razón puesto que algunas sustancias sí pasaban la barrera y no provocaban respuesta y además si se inyecta el Ag dentro del parénquima tampoco se obtiene respuesta inmune según algunos reportes. Además los linfocitos del timo no son capaces ni de transferir la inmunidad de un animal sensibilizado a otro, ni de terminar el estado de tolerancia de un animal tolerante si se le inyectan timocitos de un animal que no lo sea a ese Ag, mientras que linfocitos de los demás órganos sí lo hacen.

Hasta hace pocos años se desconocía la función del timo, y su papel en la respuesta inmune. Se considera hoy en día que la función del timo es controlar la inmunidad celular (y sus manifestaciones de hipersensibilidad celular) enviando células con la capacidad de desarrollar la inmunidad celular a los órganos linfáticos secundarios, haciéndolas funcionales por medio de una hormona producida por el mismo timo.

A continuación serán relatados algunos de los experimentos que han llevado a la conclusión anterior.

Si a un animal adulto se le quita el timo, no le sucede nada, mientras que si se le extirpa a un embrión o a un animal recién nacido, las consecuencias son muy graves. Existe una depleción tremenda de los linfocitos tanto circulantes como en los diversos órganos linfáticos, mientras que las células plasmáticas se encuentran aparentemente en cantidades normales, lo mismo que los centros germinales de los nódulos linfáticos; funcionalmente se encuentra notablemente disminuida la inmunidad celular (y sus manifestaciones de hipersensibilidad celular) el animal acepta transplantes de otro, sufre de infecciones por gérmenes gram-, mycobacterias, hongos o virus y puede morir con una enfermedad que se co-

noce como "enfermedad de desgaste" (Wasting Disease) diarrea, disminución en el crecimiento y pérdida de peso, somnolencia, infecciones múltiples, dermatosis.

Las manifestaciones de inmunidad humoral se encuentran normales. En el animal adulto se pueden producir los mismos resultados si a la extirpación del timo se le añade radiación subletal que destruya a todo el tejido linfático.

En ambos casos el animal puede recuperarse si se le administran células de los órganos linfáticos secundarios, o si se le pone un injerto de timo aunque sea encerrado en una cápsula Milliporo (cápsula cubierta por un filtro de un poro de tamaño constante y de tamaño pequeño que no permita el paso de células sino sólo de moléculas más pequeñas). Pero no si se le administran linfocitos tímicos.

Estos resultados se han interpretado de la siguiente manera: durante la vida embrionaria y los primeros días de vida extrauterina el timo envía células (linfocitos) a todos los órganos del tejido linfático secundario, células con capacidad de desarrollar inmunidad celular, pero que para desarrollarla necesitan ser estimuladas por una substancia producida por el timo. En el experimento, antes de la extirpación del timo, ésta ya había enviado los linfocitos a los demás órganos pero necesitaban ser estimulados por la substancia; el animal se recupera si se le pone un timo en cápsula Milliporo por donde supuestamente está pasando la hormona. Si se le ponen linfocitos de órganos secundarios de un animal normal también se recupera, porque entre estos linfocitos que se están transfiriendo están los que en el animal normal envió el timo y estimuló, y son por lo tanto capaces de desarrollar la inmunidad celular. Los timocitos son inactivos y necesitan ser estimulados por la substancia, cuando ya se encuentran fuera del timo, por lo que son incapaces de recuperar al animal.

Que el timo envía una substancia parece ser una conclusión razonable, a partir del experimento con la cápsula Milliporo, que envía células ha sido además comprobado poniéndole a un animal un timo marcado de alguna manera y localizando la marca en los órganos secundarios.

En otros experimentos a la extirpación del timo, se agregó (tanto en animales adultos como en embriones) radiación, en cantidad tal que destruyera la médula ósea. En estos casos los resultados fueron similares a los indicados para la extirpación del ti-

mo sin destrucción de médula ósea. En estos casos el animal se recupera si se le administran linfocitos de órganos periféricos de un animal normal; o si se le pone un injerto de timo libre (no encerrado en cápsula Milliporo) o si al injerto encerrado en cápsula Milliporo se agrega un injerto libre de médula ósea de un animal normal.

La interpretación de estos experimentos fue la siguiente: la médula ósea envía (lo que más tarde ha sido demostrado usando células marcadas), células al timo, aquí se diferencian hasta llegar a una célula que es la que el timo va a enviar a los órganos periféricos y estimular con su hormona. El animal se recuperaba si se le inyectaban linfocitos de órganos periféricos de un animal normal, porque estos linfocitos en el animal normal habían salido de la médula, ya habían pasado por el timo y estimulados por su hormona. Se recuperaba si se le injertaba un timo libre, porque éste tiene células que provienen de la médula ósea originalmente se han ido diferenciando, salen del injerto y se van a los órganos periféricos, y son después estimuladas por la hormona producida por el injerto. El timo encerrado en cápsula no recuperaba al animal, pues faltaban las células que provenientes de médula ósea, pasan al timo, pues no podían pasar por los filtros del Milliporo, por lo tanto debe agregarse en este caso un injerto de médula ósea, que enviará las células directamente a los órganos linfáticos secundarios y serán estimulados por las hormonas producidas por el injerto que sí son capaces de atravesar los poros del filtro.

La hormona tímica ha sido buscada y recientemente A.L. Goldstein y Col. han reportado haber aislado una substancia de bajo peso molecular a la que denominaron Tineosina (Thymosin) que estimula la regeneración del tejido linfoide y la recuperación de la inmunidad perdida por timectomía o por radiación.

El envío de células del timo a los demás órganos, ha sido además demostrado marcando células intratímicas y localizando la marca en los demás órganos. Además el timo es el primer órgano que se llena de linfocitos en el desarrollo embriológico.

En la pubertad el timo ya habría enviado suficientes células y les había estimulado con su hormona, por lo que involucionaría. El timo involucionado se encuentra sin embargo de reserva como ha sido demostrado, y si un animal se le irradia destruyéndosele las células que el timo había enviado,

el timo se regenera y realiza su función nuevamente.

En resumen el timo recibe una célula indiferenciada de la médula ósea, que en el timo se diferencia para ser la célula responsable de la inmunidad celular, el timo envía estas células a los demás órganos linfáticos en donde por un estímulo hormonal producido por el mismo timo (probablemente por las células epiteliales), adquieren la capacidad de realizar su función. El timo realizaría esta función en el embrión y en las primeras etapas de la vida. En el adulto, se encuentra de reserva, para en un caso de emergencia en el que se ha destruido por algún motivo el tejido linfático secundario, sea recuperada por el timo la parte encargada de la respuesta inmune celular.

La bolsa de Fabricio es un órgano exclusivo de las aves está unido a la cloaca, es hueco, y se encuentra revestido por un epitelio cilíndrico simple o pseudoestratificado ciliado, debajo del epitelio se encuentran unas estructuras esféricas formadas por una parte cortical y una medular, ambas separadas por una membrana basal. Las células que se encuentran tanto en la corteza como en la médula son: linfocitos como los del timo, sólo que de mayor tamaño, células epiteliales reticulares y células plasmáticas. Como para el timo se discute también el origen embriológico de los linfocitos. (Fig. 6).

Experimentos similares a los realizados con timo, han sugerido que la bolsa de Fabricio es la controladora de la inmunidad humoral, enviando células competentes para producir inmunidad humoral (Ac) a los demás órganos linfáticos, y estimulándolas por medio de una hormona que no ha sido identificada. También se supone que es una célula indiferenciada de la médula ósea la que llega a la bolsa y se diferencia allí.

Esto ha permitido concluir que la población de células con capacidad de desarrollar respuesta inmune aunque similar morfológicamente se encuentra dividida en dos, una que por estimulación antigénica se diferencia a célula plasmática y que proviene de la bolsa, y la otra se diferencia hacia la célula inmunizada de la inmunidad celular y proviene del timo. A ambos órganos les llega una célula indiferenciada de la médula ósea se diferencia en ellos por estímulos locales (Fig. 8).

Los mamíferos carecen de bolsa de Fabricio, se supone que en ellos el control de la inmunidad humoral lo realizan los órganos linfáticos que rodean al tubo digestivo, el apéndice aparentemente en el

conejo, las amígdalas en el humano y en otros animales las placas de Peyer. Sin embargo no existen datos concluyentes en la actualidad.

El animal bursectomizado antes de nacer o bursectomizado y radiado carece de centros germinales y se encuentra muy deprimida la cantidad de células plasmáticas, aunque los linfocitos se encuentran poco disminuidos; su inmunidad celular se encuentra normal mientras que la humoral se encuentra ausente; el animal sufre abundantes infecciones por gram+.

Si al animal se le bursectomiza y timectomiza sufre ambas deplecciones y muere con una enfermedad de desgaste más grave con múltiples infecciones.

También en la tolerancia parecen jugar un papel importante los órganos inmunes centrales. Aunque acerca de esto se sabe mucho menos, Waksman ha demostrado transferencia de tolerancia para inmunidad celular, por medio de timo de un animal tolerante a determinado Ag a un animal "normal".

Todos los demás órganos linfáticos están constituidos por una estructura que se conoce como nódulo linfático; es una estructura esférica formada por una parte periférica formada por linfocitos pequeños y grandes y macrófagos; y una parte central denominada centro germinal formada por linfocitos en diferenciación y algunas células plasmáticas.

En el apéndice, las placas de Peyer y los nódulos linfáticos aislados, el nódulo se encuentra en la lámina propia de mucosa del órgano correspondiente. En las amígdalas el epitelio de la boca recubre a los nódulos linfáticos.

Los ganglios linfáticos y el bazo contienen gran cantidad de nódulos linfáticos recubiertos por una cápsula de tejido conjuntivo. En el ganglio linfático en su centro, existen unos nódulos linfáticos alargados que se denominan cordones medulares que contienen abundantes células plasmáticas además de linfocitos y macrófagos.

Los órganos inmunes secundarios se encuentran dispuestos de la mejor manera para ponerse en contacto inmediato con los Ag que pudieran atravesar otras barreras y entrar al organismo; los ganglios linfáticos distribuidos de manera estratégica reciben los Ag por la linfa, el bazo recibe a los que lleguen por la sangre, y los nódulos linfáticos que se encuentran por debajo de los epitelios a los Ag que pudieran atravesar ese epitelio. Por lo tanto son más

abundantes en los sitios que es más fácil la llegada de productos extraños (tracto intestinal, urinario, respiratorio).

Los órganos secundarios reciben de los primarios las células con las que han de realizar su función, pero son ellos los que se encargan de hacerla destruyendo a los Ag. Están formados aparentemente por dos poblaciones, una tímica que se encargará de la inmunidad celular y otra de la bolsa (u órganos afines en los mamíferos) de la humoral. La primera está formada aparentemente por los linfocitos más pequeños, que tienen menos citoplasma y que al M/E muestran menos polirribosomas; y la segunda por linfocitos poco más grandes con más citoplasma y con abundantes polisomas.

Se hará breve referencia ahora, a las células encargadas de realizar las funciones inmunes, tanto la respuesta que elimina, como la que retiene (tolerancia).

Si a un animal, se le inyectan linfocitos de cepa diferente (y por lo tanto con información genética diferente) a la suya, se produce en el receptor una enfermedad mortal, que resulta de la reacción de los linfocitos del donador a los Ag del receptor.

Si al animal "A" se le pone un injerto de un animal "B" de cepa diferente, "A", va rechazar el trasplante, pues reconoce en él sustancias extrañas, el rechazo es una reacción Huésped VS Injerto. Pero si el injerto tiene células responsables de respuesta inmune, ellas van a reconocer como extraño al receptor y se producirá una reacción Injerto VS Huésped. Las células que sean capaces de producir reacción Injerto VS Huésped, deben tener la capacidad de reconocer sustancias extrañas en el huésped e iniciar una respuesta inmune contra ellas. A la célula que tenga estas propiedades se le ha denominado CELULA INMUNOCOMPETENTE.* Los estudios experimentales han demostrado que es el linfocito, ya sea el que se encuentra cir-

culando en sangre o en linfa, o aquel que proviene de los ganglios linfáticos, bazo o nódulos linfáticos no encapsulados, al que corresponde ser CELULA INMUNOCOMPETENTE.

El concepto de linfocito es puramente morfológico, se denomina linfocito a una célula que al microscopio de luz, se ve como una célula redonda que puede medir de 7 a 15 micras, con un núcleo prominente que ocupa gran parte de la célula, esférico de cromatina condensada, con muy poco citoplasma que se tiñe de color azul con H/E* sin granulaciones ni ningún tipo de inclusión y que rodea al núcleo como un anillo.

Existen otras numerosas pruebas de que es el linfocito la Célula Inmunocompetente:

A) La inmunidad humoral puede ser transferida de un animal sensibilizado a determinado Ag, a uno "normal" por medio de linfocitos ya sea circulantes, ya sea de conducto torácico o de nódulos linfáticos aislados, de ganglios o de bazo.

B) La inmunidad celular puede igualmente ser transferida por medio de linfocitos. La inmunidad de trasplante y las demás manifestaciones de hipersensibilidad celular también pueden ser transferidas por medio de linfocitos.

C) In vitro la síntesis de Ac puede iniciarse con macrófagos y linfocitos.

D) Los modelos de inmunidad e hipersensibilidad celular in vitro también usan linfocitos.

E) La tolerancia a determinado Ag puede transferirse a un animal radiado que previamente no era tolerante hacia ese Ag, por medio de linfocitos.

F) El estado de tolerancia a un determinado Ag puede terminarse en un animal transfiriéndole linfocitos de un animal que no era tolerante.

G) Ya se hizo referencia a la reacción Injerto VS Huésped. Si el huésped es un animal inmunodeprimido, no habrá reacción Huésped VS Injerto, sino sólo reacción Injerto VS Huésped, en este caso la reacción de las células inmunocompetentes contra el huésped, produce una enfermedad que se conoce como Enfermedad Secundaria, o enfermedad de desmedro, o enfermedad consuntiva ("Runt Disease"); la enfermedad se parece clínicamente a la enfermedad de desgaste que sucede en los animales tiectomizados o bursectomizados; el animal tiene

* Aunque este es el concepto original de Medawar y el que utilizan algunos autores como Gowans, para definir célula inmunocompetente; algunos autores han utilizado el término en sentido más amplio para referirse a todas las células que participan en la respuesta inmune y no sólo a las que reconocen y son capaces de iniciar respuesta como las define el concepto original. Estos autores incluyen pues a la célula plasmática y al macrófago como células inmunocompetente.

Se utilizará en este artículo en su sentido original.

** Hematoxilina y Eosina. Son los colorantes más usados para microscopía óptica.

una depleción de su médula ósea la que se ve atacada por los linfocitos del injerto, así como otros órganos como el bazo. La enfermedad secundaria sucede si el animal receptor está deprimido (y por lo tanto no hay reacción huésped VS injerto, que pudiera destruir al injerto) inmunológicamente, por cualquier método por ejemplo con radiación, también si utilizamos células linfoides y se las inyectamos a un animal tolerante hacia ellas pero ellas no hacia el animal, o si utilizamos híbridos F1 de dos cepas isogénicas distintas (cepa isogénica es aquella que resulta de cruzar durante varias generaciones animales relacionados genéticamente de manera que obtenemos una familia casi idéntica genéticamente), el híbrido no reconoce como extrañas ni las células de su "padre" ni de su "madre", pues tiene información de ambas, por lo que aceptaría un transplante de cualquiera de ellos, pero si el transplante lleva células inmunocompetentes y es del padre por ejemplo, reconocerá en el hijo como extraños los Ag resultado de la información de la madre; o lo contrario si el transplante es de la madre; provocando una reacción injerto VS huésped que conduce a la enfermedad secundaria.

En un animal no inmunodeprimido o tolerante habrá reacción injerto Vs huésped pero también habrá reacción del huésped contra el injerto (inmunidad de transplante) y quizá no llegue a haber enfermedad de desgaste, lo que depende de la respuesta que "gane" si la respuesta del huésped contra el injerto "gana", el huésped destruirá las células inmunocompetentes injertadas y no habrá enfermedad secundaria. Si la respuesta del injerto es mayor puede llegar a producirse enfermedad secundaria.

Los experimentos sugieren pues:

Que es el linfocito la célula capaz de reconocer las sustancias extrañas; que es el linfocito la célula capaz de iniciar la respuesta inmune humoral y la respuesta inmune celular; que es la célula responsable de la tolerancia. Otros experimentos sugieren que la célula responsable de la memoria inmunológica también es un linfocito.

Son linfocitos:

1) La célula "cepa" o célula madre que proviene de la médula ósea y que va al timo y a la bolsa (u órganos correspondientes en mamíferos) a diferenciarse.

2) Los timocitos, que se diferencian por estímulos locales en el timo a partir de la célula cepa de la médula ósea. Que son enviados a los órganos linfáticos para diferenciarse allí por estímulo hormonal del timo en células activas, para desarrollar la inmunidad celular si se les estimula antigénicamente.

3) Los linfocitos de la bolsa de Fabricio (u órganos afines en mamíferos) que lo mismo que para el timo se diferencian de la célula cepa que viene de la médula ósea y van a los órganos linfáticos, para encargarse de la inmunidad humoral.

4) Los linfocitos de los órganos linfoides secundarios que por estimulación antigénica se diferencian en células plasmáticas productoras de Ac. y que provienen de la bolsa de Fabricio (u órganos correspondientes en mamíferos).

5) En el proceso de diferenciación hacia célula plasmática estos linfocitos, van cambiando de forma haciéndose más grandes y teniendo cada vez más citoplasma, cada vez más basófilo, a las diferentes células en este proceso se les denomina blastoides, morfológicamente pueden considerarse linfocitos, y en su proceso de diferenciación van produciendo anticuerpos, aunque la que principalmente lo va a hacer es la célula plasmática que resulta de este proceso de diferenciación; por lo que es correcto decir que los linfocitos producen Ac.

6) Los linfocitos de los órganos linfoides secundarios que provienen del timo y que por estimulación antigénica se convierten en la célula efectora de la inmunidad e hipersensibilidad celular.

También por un proceso de transformación blastoide el linfocito anterior se convierte en la célula inmunizada realizadora de la inmunidad celular.

7) El inmunocito célula inmunizada o célula sensibilizada, célula efectora de la inmunidad celular, que resulta del proceso de diferenciación de los linfocitos anteriores (6) y que aparecen en los sitios donde se está realizando esta inmunidad (lecho del transplante, sitio de inyección de tuberculina). Es importante aclarar que en la médula ósea hay varios tipos de linfocitos, los que serían células cepa e irían al timo y la bolsa, y todos los demás, que realizan en la médula su función inmune tal y como lo hacen en otros órganos linfáticos (los enumerados en los números 4 y 5). La médula ósea por lo tanto tiene células que le hacen ser órgano inmune primario y células que le hacen ser órgano inmune secundario.

Los datos relatados han hecho obvio el concepto, de que aunque los linfocitos son células muy parecidas morfológicamente, funcionalmente no lo son, y hay células que funcionalmente realizan una función diferente a otras pero morfológicamente son idénticas.

De acuerdo al sentido estricto de célula inmunocompetente, de la lista anterior serían células inmunocompetentes las señaladas con los números 4 y 6. Existen pues células que participan en la respuesta inmune pero no como reconocedores de antígenos o iniciadores de respuesta por lo que no se consideran como células inmunocompetentes; y morfológicamente son linfocitos.

Los linfocitos habitualmente han sido divididos por su tamaño en chicos, medianos y grandes. Los linfocitos medianos y grandes menos frecuentes en la circulación y en la linfa que los chicos, además del tamaño, presentan más citoplasma que los pequeños, lo que también los distingue. Las células inmunocompetentes para inmunidad humoral y celular que son las señaladas en 4 y 6 corresponden precisamente a los pequeños linfocitos.

El linfocito señalado en 1 no ha sido identificado pero quizás sea también un linfocito pequeño.

El linfocito además de ser célula *iniciadora* de respuesta, por lo tanto célula inmunocompetente, es célula efectora o sea célula que responde. En la inmunidad celular es un linfocito la célula que directamente ataca al Ag (8 en la lista) también es un linfocito pequeño. En la inmunidad humoral el linfocito produce Ac (5 en la lista).

Probablemente los linfocitos medianos y grandes circulantes sean los señalados en 5 y 7 o sea las células que proviniendo del linfocito se están diferenciando ya sea hacia célula plasmática o hacia célula inmunizada. A estas células también se les denomina células blastoides por su apariencia, o células pironinofílicas, por la afinidad de su citoplasma hacia la pironina, colorante que tiñe ARN, lo que indica la presencia de abundante ARN en su citoplasma, ARN que probablemente está dirigiendo la síntesis de Ac en las células que se van a diferenciar a célula plasmática y enzimas en las que se están diferenciando hacia célula inmunizada.

Algunas otras funciones se han tratado de adjudicar a los linfocitos, como la llamada función *trefofítica*, que supone que el linfocito realiza su función muriéndose proveyendo sustancias útiles para otras células principalmente ácidos nucleicos (por

ser su núcleo lo más prominente en estas células). Esta función jamás ha podido ser demostrada.

Otra hipótesis supone a un linfocito como la célula madre de toda la médula ósea, dando origen a las células que a su vez originarán a los leucocitos, eritrocitos y plaquetas. Esta función tampoco ha sido demostrada.

Otras células participan en la respuesta inmune, ya se ha mencionado anteriormente el papel del macrófago y de la célula plasmática en la respuesta inmune humoral, el primero como fagocito del Ag, productor de la partícula inmunogénica y también en fagocito del complejo Ag-Ac y la segunda como productora de Ac.

Ya se dijo que son los órganos linfáticos secundarios o periféricos los que responden directamente a los antígenos, mientras que los primarios lo que hacen es proveer a los secundarios de las células que estos últimos van a utilizar para ejecutar dichos fenómenos; además de influenciar de manera aún incierta (quizá con una hormona) el funcionamiento de estas células.

Ahora se mencionarán los sucesos que tienen lugar en los órganos linfáticos secundarios (pues son los directamente encargados de la respuesta) durante la respuesta inmune.

Ya fue descrita brevemente la estructura histológica de los órganos linfáticos secundarios, se dijo que la estructura fundamental de todo el tejido linfático periférico es el NODULO LINFATICO, que es una estructura de forma redondeada formada por una gran cantidad de linfocitos, macrófagos y células blastoides. Los nódulos linfáticos pueden encontrarse encapsulados, como sucede en el ganglio linfático o en el bazo; o no, como sucede con los nódulos linfáticos que se encuentran en la lámina propia del intestino o del apéndice, etc. El ganglio linfático es una estructura encapsulada, por dentro de la cápsula de tejido conjuntivo se encuentra a lo largo de todo el ganglio los nódulos linfáticos constituyendo la corteza del mismo, la médula o porción central del ganglio está formada por unas estructuras alargadas denominadas cordones medulares formados por células plasmáticas y macrófagos.

El bazo es también un órgano encapsulado, su interior está formado por dos partes, la pulpa roja y la pulpa blanca. La pulpa blanca la constituyen los nódulos linfáticos que se encuentran repartidos por todo el bazo; la pulpa roja que se encuentra entre los nódulos linfáticos está formada por fibras

reticulares, vasos sanguíneos y varias células, entre ellas células plasmáticas y macrófagos. Como vamos a ver más adelante, la pulpa roja corresponde funcionalmente a los cordones medulares del ganglio linfático.

El bazo tiene otras funciones además de su participación en la respuesta inmune, sólo se hará mención a esta última.

Los linfocitos que se encuentran en los nódulos linfáticos pertenecen a diversos tipos de los señalados en la lista de linfocitos. Hay linfocitos que provienen del timo y linfocitos que provienen de la bolsa u órganos correspondientes en mamíferos, hay células linfoideas que resultan de la diferenciación de los dos anteriores por estímulo antigénico y hay células "con memoria" o sea que son capaces de recordar la presencia de un Ag determinado y de responder con mayor magnitud a una nueva entrada del mismo.

En la sangre hay linfocitos de diversos tipos: El señalado con el número 1 en la lista y que de la médula ósea se dirige hacia el timo y bolsa se encuentra en la sangre y al través de ésta va a llegar a su destino. Las células inmunocompetentes enviadas por el timo y por la bolsa se encuentran circulando. Gowans ha demostrado que existe una recirculación de linfocitos (que muy probablemente pertenezcan a estos dos tipos) de sangre-ganglio-linfa-sangre, y en determinado momento algunas se encuentran circulando y otras en el nódulo. Probablemente algunas células blastoides también se encuentran en sangre y linfa. También parece probable que la célula inmunizada de la inmunidad celular pueda encontrarse en la linfa y en la sangre.

Si se observa un ganglio linfático o el bazo de un animal normal, se podrán ver los resultados de las múltiples respuestas que ha tenido a los múltiples estímulos antigénicos a los que se ha visto expuesto. Si en cambio observamos estos órganos de un animal que jamás haya estado expuesto a estímulos antigénicos, lo que se logra con un procedimiento que se denomina Gnotobiología y que consiste en aislar al animal en un sitio estéril y alimentarlo con productos esterilizados; se podrán notar algunas diferencias. Las diferencias entre un animal normal y el animal en gnotobiología, pueden pues explicarse como resultado de la respuesta a estímulos antigénicos.

El animal en gnotobiología, tiene nódulos linfáticos, aislados, en los ganglios y en el bazo. El nódulo

linfático tiene en la periferia macrófagos, hacia adentro linfocitos probablemente de origen tímico y hacia la parte central linfocitos que provienen de la bolsa u órganos correspondientes en los mamíferos. El nódulo linfático carece de centro germinal que es una manifestación de respuesta a estímulos antigénicos. En el ganglio los cordones medulares están muy pocos desarrollados, y carecen de células plasmáticas. En el bazo la pulpa roja no tiene tampoco células plasmáticas.

En general podemos afirmar que un animal que no se ha visto expuesto a estímulos antigénicos carece de células plasmáticas; que como ya se explicó provienen de un linfocito que sea estimulado por un Ag.

Si a este animal se le inyecta un Ag por vía intravenosa, el órgano que va a recibir y responder a este Ag es el bazo. El Ag va a llegar a los nódulos linfáticos de la pulpa blanca y va a ser reconocido como extraño (se desconoce el proceso preciso) va a iniciar una respuesta inmune humoral y celular. Para la respuesta inmune humoral: los macrófagos que están situados en la periferia del nódulo van a fagocitar al Ag, lo van a metabolizar y van a producir la partícula inmunogénica y la van a enviar a linfocitos que se encuentran hacia el centro del nódulo y que como se dijo provienen de la bolsa de Fabricio. El linfocito al verse estimulado por la partícula inmunogénica, va a comenzar a diferenciarse y a dividirse constituyéndose así el centro germinal, que está formado por las células que resultan del estímulo antigénico del linfocito. Estas células comienzan a producir Ac contra el Ag, son las denominadas células pironinófilas o células blastoides. A medida que van madurando las células blastoides se dirigen hacia la pulpa roja del bazo donde terminan diferenciándose en células plasmáticas, ésta sigue produciendo Ac contra el Ag, se unen ambos constituyendo el complejo Ag-Ac que es fagocitado y destruido por los macrófagos de la pulpa roja.

Así es como se constituye el centro germinal de un nódulo y así es como se llena la pulpa roja de células plasmáticas.

Algunos linfocitos del bazo se quedan con la información de haber recibido alguna vez a ese Ag, y serán las responsables de la memoria y de responder con mayor magnitud, cuando ese mismo Ag vuelva a llegar al nódulo.

Los Ac salen también a la circulación y de allí

son distribuidos al espacio extravascular para reaccionar con el Ag donde se encuentre.

El mismo Ag despierta también respuesta inmune celular. El linfocito es la célula que recibe directamente al Ag. Es un linfocito que proviene del timo y que como se dijo se encuentra hacia la parte externa del nódulo. El linfocito por estímulo antigénico, responde dividiéndose y diferenciándose hacia la célula inmunizada de la respuesta inmune celular al través de una serie de células blastoides. Este proceso no sucede hacia el centro del nódulo como en la respuesta inmune humoral, sino hacia la periferia del mismo. Las células inmunizadas resultado de la diferenciación destruirán al Ag por medio de la respuesta inmune celular, sea cual fuere el mecanismo.

Si el Ag es inyectado por vía intramuscular o subcutánea, pasará a los vasos linfáticos y llegará al ganglio linfático más cercano al sitio de inyección del Ag. Los cambios en el ganglio serán los mismos que los descritos para el bazo, sólo que las células plasmáticas en este caso se dirigen hacia los cordones medulares.

Los Ac se dijo, se encuentran circulando para atacar al Ag donde se encuentre. Lo mismo parece suceder con las células inmunizadas. Pudiera suceder también para la inmunidad celular: que el Ag colocado sobre la piel o inyectado subcutáneamente, intradérmica o intramuscularmente no llegue al ganglio y que el mecanismo sea: se encuentran circulando linfocitos tímicos que al pasar por el sitio de inyección del Ag se sensibilizan a él, van al ganglio linfático y se diferencian ellos y hacen diferenciarse a otros del nódulo también de origen tímico a la célula inmunizada de la inmunidad celular, que va a fagocitar y destruir al Ag que la indujo, más rápidamente cuando se vuelva a poner en contacto con él. La célula inmunizada saldrá a la circulación y en el sitio donde se encuentra el Ag que estimuló la respuesta lo eliminarán destruyéndolo.

Este mecanismo no excluye el descrito anteriormente. Quizás algunos Ag sí lleguen al ganglio y quizá otros inicien la respuesta en células circulantes y no lleguen al ganglio o sea ambos mecanismos en un mismo caso. Como parece suceder con el trasplante.

Aunque mucho de lo que se ha dicho acerca del aparato inmune no está perfectamente demostrado

y existen hipótesis diferentes como la de Miller* y creo que vale la pena estar a la expectativa; se podría sugerir el siguiente esquema (Fig. 6).

F) INMUNIDAD E HIPERSENSIBILIDAD

Se ha analizado la respuesta del organismo a la entrada de sustancias químicas, ya sea reteniéndolas si las considera propias o eliminándolas si las considera extrañas, nos falta por discutir cuáles son los resultados de esta respuesta.

Los resultados para el organismo pueden ser tres: a) protección al eliminar a un producto que podía haber sido dañino para el organismo, b) daño, siendo la misma respuesta inmune la causante de enfermedad o de muerte del organismo que la ejecutó; c) el resultado puede ser irrelevante como puede suceder cuando la respuesta inmune está dirigida a algún Ag cuyo efecto no hubiera sido ni dañino ni benéfico.

La respuesta inmune es dañina al eliminar algún Ag que hubiera sido benéfico para el organismo si hubiera sido retenido, o al dirigirse erróneamente a algún elemento propio (autoinmunidad); o simplemente al producirse daño durante el proceso de realización de la respuesta.

Cuando el resultado es benéfico para el organismo se habla de inmunidad, mientras que cuando el resultado fue dañino se dice que la respuesta fue de hipersensibilidad. Cuando un animal ha estado en contacto con el Ag cuya respuesta contra él va a ser de inmunidad, se dice que está inmunizado, mientras que cuando ha estado en contacto con un Ag que va a provocar una respuesta de hipersensibilidad, se dice que está sensibilizado hacia ese Ag.

INMUNIDAD

La palabra inmunidad se usa de manera ambigua. Hemos citado el concepto que la define como la protección resultado de una respuesta específica, inducida y con memoria (respuesta inmune) contra un Ag dañino. Existen sin embargo ocasiones en las cuales un animal está protegido a la acción de determinado agente dañino, por mecanismos diferentes a los de la respuesta inmune; algunos auto-

* 1) En *The Thymus*, Ciba Foundation Symposium, 1966. pp. 153-174.—G.E.W. Wolstenholme and Ruth Porter (Ed). J. and A. Churchill Ltd. 104.—London. 2) *Nature* 216 pág. 659-663. Nov. 18, 1967.

EL APARATO INMUNE

El esquema intenta representar la información acerca del aparato inmune que se encuentra descrito en el texto.

La figura del centro, representa un "hombre" en el cual se encuentran esquematizados los órganos del aparato inmune: los órganos primarios constituidos por: médula ósea, representada en el dibujo en el canal óseo del fémur del lado izq. de la fig. Hacia la parte superior el timo y las amígdalas. Las amígdalas como se dice en el texto, probablemente equivale en el humano a la bolsa de Fabricio en el pollo.

Los órganos linfáticos secundarios: nódulos linfáticos aislados (en el dibujo se representan las del intestino y apéndice), ganglios linfáticos (en las axilas y en las ingles en el dibujo) y el bazo.

La médula ósea envía células a los otros dos órganos primarios (timo y amígdalas) como puede observarse en el dibujo. El timo y amígdalas como puede observarse en el dibujo. El timo y la amígdala envían linfocitos a los órganos linfáticos secundarios los enviados por el timo se van a encargar en los órganos linfáticos secundarios de la respuesta inmune celular, mientras que los de las amígdalas de la respuesta inmune humoral. Como esferas se muestran en el dibujo los linfocitos que están enviando las amígdalas y como rayas las que está enviando el timo.

Además el timo y la amígdala producen cada uno una hormona que va a estimular a las células respectivas de cada uno, en los órganos linfáticos secundarios para que sean capaces de desarrollar su función.

En la porción izq. de la fig se muestra esquemáticamente la estructura del aparato inmune:

1. La amígdala: está recubierta por un epitelio plano estratificado no queratinizado (EP) debajo del cual se encuentra el tejido linfático (NLA) con estructura típica de nódulos linfáticos.

Las células del nódulo linfático se muestran a la izquierda: linfocitos (L); células blastoides (LF) y células plasmáticas (CP); también hay macrófagos.

2. Timo: se muestran unos-lobulillos con sus dos porciones, la periférica, la corteza en oscuro y hacia el centro la médula.

Una ampliación de la corteza muestra su estructura con sus células epiteliales reticulares (CER) en forma estrellada con prolongaciones que se juntan las de unas células con las de otras formando una red sobre las que se encuentran las demás células. Se observan los linfocitos (L) tímicos. Los hay de diferentes tamaños y con diferente cromaticidad de núcleo y de diferente cantidad de citoplasma.

En la médula pueden observarse también células epiteliales reticulares y linfocitos (L) además de los corpúsculos De Hassal (CH).

3. Bazo: Recubierto por una cápsula (C) de tejido conjuntivo, debajo de la cual se observan la pulpa roja (PR) y la pulpa blanca (PB) ésta última constituida por nódulos linfáticos y entre ellos la pulpa roja con vasos y fibras reticulares (FR).

A la izquierda se observa una ampliación de ambas pulpas. Hacia arriba la pulpa blanca con un nódulo linfático (NL) que tiene en el centro la arteria folicular. Alrededor de la arteria folicular se encuentran los linfocitos tímicos (LT) que serán los responsables de la respuesta inmune celular. Hacia afuera se encuentran los linfocitos de la amígdala (LA) que se encargan de la inmunidad humoral y al ser estimulados formarán hacia el centro del nódulo el centro germinal. En la periferia del nódulo se encuentran los macrófagos que fagocitan al Ag y envían a los LA la partícula inmunológica.

Hacia abajo se observa la pulpa roja; se vé un vaso cortado longitudinalmente con eritrocitos (E) dentro de él, por fuera del vaso se observan fibras reticulares y macrófagos (Mc); se observan también fuera del vaso algunos eritrocitos "gastados" y que van a ser fagocitados.

4. Ganglio Linfático: Con forma "arriñonada" con su porción convexa hacia la izquierda y arriba llegan vasos linfáticos aferentes en su porción cóncava (abajo a la derecha) se encuentra el hilio del ganglio por donde penetra la arteria que le va a dar circulación, sale la vena y el vaso linfático aferente. Está cubierto por una cápsula, debajo de la cual se encuentran los nódulos linfáticos (NL) a todo el rededor; los nódulos como los del bazo, con linfocitos tímicos (LT) y linfocitos amigdalinos (LA), sólo que aquí los (LA) se encuentran en la periferia del nódulo.

Hacia el centro del ganglio se observan los cordones medulares (CM).

5. Apéndice: En la lámina propia debajo del epitelio se encuentran nódulos linfáticos idénticos a los del ganglio linfático.

6. Placas de Peyer: En la lámina propia del Ileon se observa un conjunto de nódulos linfáticos no encapsulados que constituyen las placas de Peyer. En el dibujo se observan dos nódulos linfáticos.

7. Médula Osea: Se muestran algunas de las células de la médula ósea leucocitos, Neutrófilos (N), eosinófilos, macrófagos (Mc), eritrocitos (E), células plasmáticas (CP), linfocitos (L) y linfoblastos (LF).

Algunos de los linfocitos en la médula ósea quizás sean la célula madre del tejido linfático que van a ir al timo y a la bolsa de Fabricio (u órganos correspondientes en los mamíferos); otros son linfocitos tímicos y amigdalinos que responden a los Ag, como lo hacen en el bazo o en los ganglios. Probablemente la célula madre de la médula ósea, que da origen a plaquetas, li eritrocitos y todos los leucocitos probablemente sea también un linfocito. Actualmente no se puede hacer una distinción precisa entre los diferentes tipos de linfocitos.

En la parte derecha de la figura se muestran esquemáticamente los cambios que suceden en el ganglio linfático y en el bazo por estimulación antigénica, y que son la representación histológica de la respuesta inmune.

En L se muestra la apariencia normal, entendiendo por normal que no ha tenido contacto con un Ag, el nódulo linfático sólo tiene macrófagos (Mc) y linfocitos tanto tímicos (LT) como linfocitos amigdalinos (LA) en sus localizaciones correspondientes. El cordón medular de ganglios carece de células plasmáticas, lo mismo que la pulpa roja del bazo.

Los nódulos no tienen centros germinales. (PB) pulpa blanca; (PR) pulpa roja; (AF) arteria folicular.

En 2: después de la inyección de Ag, si es por vía intravenosa, el órgano que primera y principalmente responde es el bazo; si es por vía intraperitoneal, subcutánea o

(Sigue en Pág. 46)

Figura 6

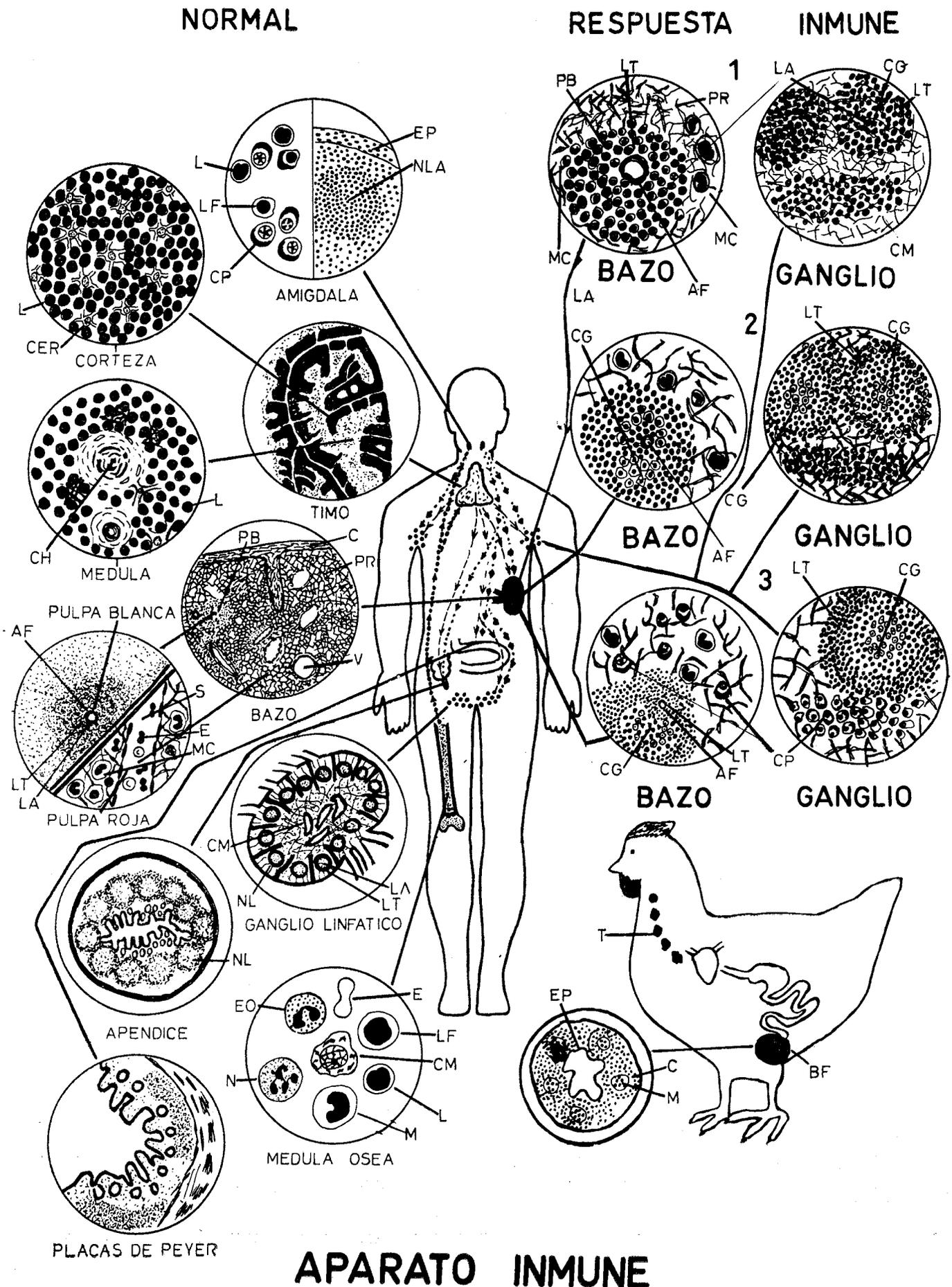


Figura 6 (Continúa)

EL APARATO INMUNE

intramuscular el Ag va por los vasos linfáticos al ganglio que es el órgano que en estos casos responde. El Ag es fagocitado por los macrófagos del nódulo.

El macrófago que fagocitó el Ag pasa partícula inmunogénica a linfocitos de la amígdala (LA) mientras que los linfocitos tímicos por haberse puesto en contacto con el Ag comienzan a dividirse y a diferenciarse hacia la periferia del nódulo (LT); en el ganglio y en la arteria folicular en el bazo (AF).

Los linfocitos amigdalinos (LA) por estimulación de la partícula inmunogénica comienza a dividirse y diferenciarse hacia el centro del nódulo para constituir el centro germinativo del nódulo donde se en-

cuentran la células blastoides (CG) resultado de la diferenciación del linfocito.

Alrededor de la arteria folicular los linfocitos tímicos (LT) en diferenciación (3) terminan las células inmunizadas efectoras de la inmunidad celular en el bazo y en la periferia en el ganglio.

En 3 se observa el ganglio y el bazo después de la respuesta. Los nódulos con centros germinales y cordones medulares en el ganglio y la pulpa roja en el bazo con células plasmáticas.

Las células blastoides resultado de la diferenciación de los linfocitos amigdalinos en el centro germinal migran hacia la pulpa roja del bazo hacia el cordón medular del ganglio en donde se producen las células plasmáticas productoras de Ac.

En la pulpa roja y en el cordón medular las células plasmáticas (CP) producen Ac.

que se combinan con los Ag, para constituir complejos Ag-Ac que son fagocitados por macrófago (MC).

En los nódulos linfáticos no encapsulados los cambios son similares a los del ganglio en lugar de cordón medular, las células plasmáticas se dirigen al tejido conjuntivo recino. Estos nódulos se encuentran debajo del epitelio correspondiente y responden a los Ag que entra directamente por allí.

Por último en la porción inferior de la figura se observa una gallina. Su aparato inmune similar al humano sólo que en lugar de amígdala las aves tienen la bolsa de Fabricio, (BF) de la cual se muestra un corte esquemático. Un epitelio reviste por dentro al órgano hueco, debajo del mismo se observan nódulos con corteza (c) y médula (M). Ambos con linfocitos y macrófagos. Los separa una membrana basal timo (T).

res *prefieren* denominar a toda protección contra agentes patógenos como resistencia, sin embargo muchos otros siguen utilizando el término de inmunidad para estos otros tipos de protección.

Existen especies que nacen con resistencia a determinados agentes patógenos, lo mismo sabemos que existen individuos más susceptibles (antónimo de resistencia) a determinado agente patógeno dentro de una misma especie; todos estos tipos de resistencia aparentemente independientes de la respuesta inmune, se les conoce con el nombre de inmunidad natural, mientras que a la resistencia resultado de la respuesta inmune se le conoce como inmunidad adquirida.

INMUNIDAD NATURAL

Sólo citaré algunos ejemplos, los libros de Microbiología hacen análisis más detallado de estos aspectos⁵.

Se concibe como inmunidad natural la que *no* se adquiere por un contacto con el agente infeccioso, con un Ag relacionado antigénicamente con él, o con productos del mismo.

Estudiaremos ejemplos de inmunidad de especie, inmunidad racial e inmunidad *individual*.

INMUNIDAD DE ESPECIE

El bacilo del antrax por ejemplo, es capaz de infectar al hombre pero no a pollos, una posible explicación de esta INMUNIDAD NATURAL de los pollos al bacilo del antrax pudiera ser la alta temperatura de aquellos animales.

El gonococo infecta al hombre pero no a otras especies, lo mismo sucede con el *vidrio cholerae* y probablemente con *Salmonella typhi*, se desconoce actualmente la razón de esta resistencia.

Contra virus existen también ejemplos de inmunidad natural. Los polivirus sólo son capaces de infectar a primates, y no lo hacen con no primates. Para este tipo de resistencia existe una explicación bastante aceptable: recordaremos brevemente que los virus están formados por una cubierta proteica y un ácido nucleico en su interior (ARN en el caso de los polivirus); que para infectar un virus se adhiere a la membrana de la célula por infectar por medio de su cubierta proteica y que sólo el ácido nucleico penetra a la célula y que la fijación de la cápsula proteica a la membrana celular se realiza en unos receptores de esta membrana para ese virus. Se ha demostrado que sólo las células de primates tienen receptores para polivirus, mientras que las de los no-primates no por lo que estos virus no son ca-

paces de infectarlas, sin embargo si experimentalmente introducimos el ARN de un polivirus a una membrana de no-primates el ciclo de infección se realiza.

Otro ejemplo interesante es la resistencia de las ratas a *Salmonella typhimurium* comparadas con la susceptibilidad a este agente de los ratones. La resistencia de las ratas es transferible a los ratones por medio de su suero; e "in vitro" se ha demostrado que la resistencia se debe a que los macrófagos de la rata son capaces de fagocitar y digerir mucho más rápida y efectivamente a la bacteria que los de ratón, pero si a los macrófagos de ratón se les agrega suero de rata, éstos fagocitan y digieren al Ag tan efectivamente como lo hacen los de rata; esto y otros experimentos han hecho suponer que son Ac específicos, probablemente IgM lo que tiene la rata y no el ratón, que al combinarse con el Ag lo hacen fagocitable; y que hacen resistente a la primera y susceptible al segundo. De ser esto cierto estaríamos tratando con un ejemplo de respuesta inmune presente en una especie y ausente en otra, y se alejaría del concepto original de inmunidad natural. Esto parece suceder con muchos ejemplos de inmunidad natural, una posible explicación es que aunque el animal no se haya puesto en contacto con el agente infeccioso lo haya hecho con elementos naturales que tienen determinantes antigénicos similares; por lo que indirectamente se ha inmunizado. Una explicación semejante a la que dimos para los Ac anti grupo sanguíneo.

La razón por la que el ratón no tiene esta respuesta inmune parece ser la presencia en sus células de determinante antigénicos similares a los de *S. typhimurium*, por lo que cuando entran ya sea *Salmonella* de este tipo u otros elementos con esos determinantes antigénicos los reconoce como propios y no reacciona contra ellos.

INMUNIDAD RACIAL

Citaremos un ejemplo interesante que es el de la Malaria, existen sujetos africanos que son muy resistentes a la infección por *P. falciparum* malarie, esta resistencia se encuentra asociada a una deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en sus eritrocitos, determinada genéticamente por una mutación que ha sucedido aparentemente en el proceso de selección natural en estas regiones donde es endémica la malaria. La mutación ha provocado en los

eritrocitos una alteración en su molécula de hemoglobina (hemoglobina S) que les causa a los sujetos a cambio de su resistencia, la anemia de células falciformes.

INMUNIDAD INDIVIDUAL

Parece ser que el estado nutricional, la edad y las condiciones hormono-metabólicas influyen en la resistencia individual a infecciones.

Hemos hablado al principio de este trabajo de algunos ejemplos de resistencia individual, citaré unos más: los sujetos con diabetes mellitus tienen una susceptibilidad especial a infecciones, se han dado numerosas explicaciones a esta susceptibilidad, como por ejemplo que la presencia de exceso de azúcar en sangre u orina los hace un buen medio de cultivo, o la disminución de ácido láctico (debido al menor aporte de glucosa) en los tejidos, pues éste parece tener poder bactericida.

Existen muchos más ejemplos de inmunidad natural, para muchos de ellos el mecanismo se desconoce, quizá como algunos ejemplos señalados no sean más que una respuesta inmune clásica no bien identificada.

INMUNIDAD ADQUIRIDA

Es la que resulta de un contacto previo con el Ag, los mecanismos que conducen a este tipo de resistencia ya han sido analizados (respuesta inmune humoral y respuesta inmune celular).

La respuesta inmune puede resultar en protección (inmunidad) cuando el Ag es o un agente patógeno o un producto de estos agentes (toxina). A los Ac dirigidos contra toxina se le conoce como antitoxinas.

Existen dos medios terapéuticos que utilizan la respuesta inmune: las vacunas y los sueros. En las vacunas lo que hacemos es introducir el agente infeccioso ya sea atenuado o muerto pero conservando sus propiedades antigénicas para que despierte activamente la respuesta inmune del sujeto vacunado (inmunidad activa) y cuando éste se ponga en contacto de manera natural con el mismo agente aunque sea muy patógeno, éste despierte una respuesta secundaria más efectiva en la eliminación del agente infectante.

Con los sueros tratamos de transferir los Ac de manera pasiva de un sujeto o animal inmunizado a

uno que no lo sea contra determinado Ag (inmunidad pasiva).

Los sueros los utilizamos cuando el sujeto está ya infectado son por lo tanto curativos; mientras que las vacunas son preventivas. Los antibióticos han venido a substituir en alto grado el uso terapéutico de los sueros.

Pero no sólo contra agentes infecciosos es la respuesta inmune protectora. Cuando el Ag dañino es del exterior (infección) la respuesta inmune puede evitarla como lo hemos analizado; pero la aparición en un organismo de Ag en sus células como parece suceder con las células neoplásicas (pues se ha demostrado que éstas tienen Ag diferentes a los del huésped en el que originaron) debe promover también una respuesta inmune en su contra. Esto supone "la existencia de un tumor como una deficiencia de la respuesta inmune en su función de control de Ag internos, así como supone a una infección como una deficiencia en su función de eliminación de Ag provenientes del exterior".* En numerosas ocasiones se ha demostrado la existencia de respuesta inmune (sobre todo celular) a la aparición de células neoplásicas en un organismo. Sin embargo estas hipótesis se encuentran actualmente en investigación.

Hemos visto pues, que la respuesta inmune puede ser efectivamente protectora, pero también hemos dicho en varias ocasiones y lo detallaremos enseguida que la respuesta inmune puede producir daño; esto hace que el concepto original de Inmunología como respuesta tendiente a la protección del organismo contra agentes infecciosos sea inadecuado.

Nuevamente Burnet se ha preocupado por el problema, tratando de formular un concepto biológico de la respuesta inmune tomando en cuenta los datos con los que se cuenta en la actualidad. La conclusión ha sido que la respuesta inmune está dirigida a controlar la identidad de los componentes químicos de un organismo, eliminando a los que sean extraños (sin importar si hubiesen sido benéficos (transplante) o dañinos (células neoplásicas y agentes infecciosos) si no hubieran sido eliminados. El resultado puede ser benéfico o dañino, pero éste no incumbe a la respuesta inmune que se preo-

cupa sólo por mantener dicha identidad y no puede permitir que le sea alterada.

La respuesta inmune ha adquirido pues las características de los mecanismos de Homeostasis. Así como existe uno que evita el aumento o disminución de la temperatura dentro de cierto límite que son necesarios para la "vida" de las células, así existe la respuesta inmune que es un mecanismo de homeostasis que no permite la existencia de estructuras con identidad química (y con esto una probable actividad) diferente a la del organismo que controla, misma identidad que es necesaria para la realización de las múltiples funciones que un organismo tan diferenciado como el de los vertebrados hace, ya que como una máquina que realiza muchas funciones, para que estas salgan como deben salir, los pasos en su realización deben ser precisos, pues un pequeño error en algunos de estos pasos puede destruir por completo esa función. La precisión de estos pasos necesita una precisión en los componentes químicos de un organismo (pues son éstos los que realizan las funciones) que es controlada por su respuesta inmune.

G) LA RESPUESTA INMUNE COMO PRODUCTORA DE DAÑO: HIPERSENSIBILIDAD

Sólo haré breve revisión de los principales capítulos de este tema que puede encontrarse detallado en los libros de Patología General (1, 2) y en los de Inmunopatología (3, 4).

Ambos tipos de respuesta inmune: la humoral y la celular son capaces de producir daño, por lo que se consideran dos tipos de hipersensibilidad, hipersensibilidad humoral e hipersensibilidad celular. Como la primera sucede poco tiempo después de la entrada del Ag se le conoce como inmediata por lo contrario a la segunda se le conoce como retardada.

HIPERSENSIBILIDAD HUMORAL

Son varios los mecanismos por los cuales la respuesta inmune humoral, puede producir daño:

- a) Depósito de los productos de la respuesta inmune en estructuras importantes.
- b) Por citólisis inmune.
- c) Por liberación de mediadores químicos de acción farmacológica.

* Larralde C. "Inmunopatología" en Principios de Patología, Dr. Ruy Pérez Tamayo. Tercera edición (en prensa).

d) Por atracción de polimorfonucleares y liberación de las enzimas lisosomales de éstos.

Una enfermedad puede ser el resultado de la acción de uno o varios de estos mecanismos, así como de los mecanismos de hipersensibilidad humoral y de hipersensibilidad celular.

Conviene aquí aclarar algunos términos que muchas veces se confunden:

Con el término de Hipersensibilidad: se conocen a todos aquellos procesos en los que la respuesta inmune resulta en daño.

El término de Alergia, se utiliza con varios significados. El más usado es sin embargo el que lo considera como sinónimo de Hipersensibilidad, y por lo tanto se utiliza para designar aquellos estados en los cuales la respuesta inmune resulta en daño. Según H. L. Alexander: alergia es "El término oficial actual, para la Hipersensibilidad en los índices médicos estandar"*** El término significa "reacción diferente" (allos diferente, ergon energía), por lo que estrictamente se deberían incluir otros fenómenos en los que la respuesta inmune es diferente a la "clásica" que resulta en protección y se debería incluir las inmunodeficiencias y la tolerancia. Sin embargo el uso le ha adjudicado el concepto arriba señalado.

Con el término Atopia se designan; "A las formas de hipersensibilidad humoral en el humano caracterizadas por ser hereditarias, tener un Ac con propiedades especiales (reaginas) y manifestarse fundamentalmente por edema de piel y mucosa. Ejemplos de atopia son: asma bronquial, fiebre del heno, rinitis vasomotora, algunos trastornos gastrointestinales etc.***

Con el de Anafilaxia se conocen aquellos fenómenos de hipersensibilidad humoral en los que participan mediadores químicos.

La anafilaxia y la atopia, más otros fenómenos que se señalan en este capítulo, son pues ejemplos de hipersensibilidad o alergia.

A) DEPOSITO DE PRODUCTOS INMUNES.

Por un lado el simple depósito de complejos de Ag-Ac con o sin C' en sitios importantes, como pueden ser pequeños vasos del tejido conjuntivo o en los

** H. L. Alexander, The History of Allergy. En Immunological Disease. Samter M. (ed) pág. 2 Little Brown and Co. Boston, 1965.

*** Pérez Tamayo R., Larralde C., Kretschmer R. R., Inmunopatología. Pág. 565. Prensa Médica Mexicana. 1968.

glomérulos renales puede producir procesos inflamatorios que conduzcan a necrosis y degeneración en los sitios donde se depositaron.

El depósito de complejos Ag-Ac en el glomérulo renal interferiría con la función de filtro del glomérulo, causando más tarde los procesos degenerativos a los que se ha hecho referencia.

Por otro lado al reaccionar el Ag con el Ac éste parece adquirir ciertas propiedades que hacen tóxico al complejo, por ejemplo al reaccionar C'I con el complejo parece formarse una substancia que se denomina fibronolisina; los complejos Ag-Ac parecen adherirse y aglutinar leucocitos y plaquetas; etc.

Este mecanismo parece ser importante en algunas enfermedades de autoinmunidad, como la glomerulonefritis, o el lupus eritematoso, así como el causante de las lesiones renales en la enfermedad del suero humano, que resulta de la inyección de un suero heterólogo a un sujeto.

B) POR CITOLISIS INMUNE.

Ya hemos analizado la forma como la citólisis inmune es capaz de destruir células. Es el mecanismo como ya habíamos explicado causante de la lisis de células incompatibles transfundidas, es la causante de la lisis de eritrocitos en la eritroblastosis fetal por incompatibilidad materno fetal de factor Rh. Y además es el mecanismo productor de algunas enfermedades de autoinmunidad.

C) POR LIBERACION DE MEDIADORES QUIMICOS.

A los mecanismos de hipersensibilidad mediados por un agente químico de acción farmacológica se les conoce como Anafilaxia.

Cuando la reacción Ag-Ac sucede en determinadas condiciones puede provocar la liberación de mediadores químicos como lo son la histamina, Serotonina, Bradikinina y otras Kininas y la SRS-A (Slow-Reactive substance- Anaphylaxis) que tienen diversos efectos como son: contracción de músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y estimulación de la secreción a glándulas exócrinas.

El mecanismo parece ser el siguiente: al entrar un Ag por primera vez (Dosis preparadora) el aparato inmune sintetiza Ac contra él eliminándolo. Algunos Ac sobrantes se fijan a células blanco como pueden ser las células cebadas, o quedan en la cir-

culación. Al entrar por segunda vez el Ag (Dosis desencadenante) reacciona con los Ac sobrantes de la primera reacción (además de iniciar nueva respuesta); al reaccionar con los que se encuentran fijados a las células blanco hace que éstas liberen sus granulaciones que contienen histamina y serotonina (la histamina parece ser el principal mediador en el humano) mientras que al reaccionar con los que se encuentran circulando pueden activar Kininas, o al fijar C' hacer que se forme anafilatoxina que puede iniciar la liberación de serotonina. Los mediadores liberados por todos estos mecanismos producirán los efectos que corresponden a su acción con las consecuencias debidas. Al producir contracción de músculo liso, producen broncoconstricción y el animal puede morir de asfixia como sucede en el choque anafiláctico en el cuyo; o además de la broncoconstricción puede haber a consecuencia del aumento de la permeabilidad vascular edema de la glotis que aumente la asfixia como sucede en el choque anafiláctico humano. Si la reacción sucede a nivel local, el aumento de permeabilidad vascular produce las ronchas de numerosos ejemplos de anafilaxia localizada. El asma y numerosas "alergias" parecen estar mediadas por este tipo de mecanismo. Según suceda a nivel local o a nivel generalizado, se le denomina anafilaxia local o anafilaxia generalizada. El choque anafiláctico es un ejemplo de esta última, mientras que algunas urticarias lo son de la primera.

El choque anafiláctico por inyección de Penicilina en el hombre, es un ejemplo de anafilaxia generalizada. El Ag está constituido por el ácido penicilínico, compuesto que resulta del metabolismo inadecuado (en los sujetos susceptibles) de la penicilina. El ácido penicilínico es un buen hapteno que al fijarse a proteínas provoca una respuesta inmune que sigue la secuencia descrita, para que en un segundo contacto, se provoque un choque anafiláctico.

D) POR ATRACCION DE POLIMORFONUCLEARES.

Se había dicho al hablar de C' que cuando se ha fijado C'5 y C'6 se libera un factor que atrae polimorfonucleares.

Este mecanismo sucede al entrar un Ag al organismo y combinarse con su Ac específico y precipitar por ejemplo sobre un vaso la fijación a continuación

de C' la liberación del factor quimiotáctico para polimorfonucleares, la llegada de estas células al sitio de reacción, y la liberación de enzimas de ellos que serían las causantes de la lesión en el sitio es el mecanismo que explica el fenómeno de Arthus en el cual se produce lesión en el sitio de inyección de un Ag, con hemorragia y necrosis del mismo (la necrosis podría deberse a isquemia) y otras enfermedades en las cuales existe lesión vascular como la enfermedad del suero experimental.

HIPERSENSIBILIDAD CELULAR O RETARDADA:

El mecanismo preciso por el cual se produce daño por hipersensibilidad celular se desconoce. Se caracteriza por estar mediado por células linfoides sin participación aparente de Ac convencionales (aunque se ha propuesto la existencia de Ac fijos a la célula, o de Ac circulantes que reaccionan rápido con el Ag y son muy afines hacia él y por eso no pueden ser detectados). Parece ser sin embargo que son las células linfoides las responsables directas de la lesión. Es un mecanismo sumamente importante, pues parece ser el involucrado en numerosas enfermedades de autoinmunidad; parece ser el más importante en el rechazo de trasplantes, y ser la causa de algunas enfermedades como la tuberculosis y las dermatitis por contacto.

Se caracteriza por ser un fenómeno inflamatorio retardado, (24, 48 horas) que sucede en el sitio de depósito del Ag, con la aparición de células mononucleares (aparentemente los que denominamos inmunocitos) probablemente derivadas de células tímicas, que constituyen la parte específica del fenómeno y quizás del que dependen los factores inespecíficos como son la existencia en el exudado de un gran porcentaje de células inespecíficas (macrófagos, polimorfonucleares) que o/son atraídos o/y retenidos probablemente por factores determinados por las células específicas. Quizá sean las células inespecíficas las causantes de la lesión y el papel de las células específicas es atraer y mantener a las células inespecíficas.

Sin embargo lo más probable es que no sea estrictamente así, pues in vitro las células sensibilizadas son capaces de dañar a las células blanco (hacia las cuales están dirigidas) por mecanismos desconocidos.

Lo más probable es pues que los linfocitos específicos contra el Ag sean los que en su propósito de

eliminarlo dañen a las estructuras cercanas, y que en el daño participan también las células inespecíficas. Hay además un aumento de permeabilidad vascular. El proceso inflamatorio termina en lesión del sitio donde sucedió la reacción; que pudiera ser causada por ejemplo por liberación de enzimas por las células inflamatorias. La reacción en el sitio de inyección de P.P.D. (derivado proteico purificado de bacilo tuberculoso) en un animal sensibilizado al bacilo ya sea por contacto natural o por vacunación (BCG) es un ejemplo de hipersensibilidad celular, se caracteriza por la formación de una roncha a las 24-48 hs. de inyección del Ag con formación de un exudado inflamatorio con las células características.

Una roncha puede deberse ya sea a anafilaxia local o a hipersensibilidad celular, la primera como hemos explicado se debe al aumento de permeabilidad vascular por la liberación de mediadores químicos además de ser inmediata; mientras que la segunda es retardada y en su mecanismo no parecen intervenir los mismos mediadores químicos que en la anafilaxia.

El mecanismo de producción de la roncha en la hipersensibilidad celular en realidad se desconoce, sin embargo las células inflamatorias que llegan al sitio de depósito del Ag, parecen jugar un papel importante en la producción del aumento de permeabilidad vascular. Mientras que en la anafilaxia local, casi no existen células, las que hay son polimorfonucleares en su mayoría; células cebadas, eosinófilos y macrófagos.

H) ENFERMEDADES DE AUTOINMUNIDAD.

Las enfermedades de autoinmunidad son padecimientos en los cuales la respuesta inmune está dirigida contra componentes propios.

Los mecanismos por los cuales la respuesta inmune produce estas enfermedades pueden ser uno o varios de los que acabamos de discutir.

La razón por la cual es roto el estado de tolerancia y se reacciona contra una estructura propia se

desconoce con certeza; se han propuesto sin embargo varias teorías; describiremos en seguida algunas de ellas.

1) Que un componente no se haya formado (como los espermatozoides) o haya permanecido oculto (como la tiroglobulina) cuando se estaba desarrollando el aparato inmune y por lo tanto no se produjo tolerancia hacia él; y cuando se hace aparente o tiene contacto con el aparato inmune, éste lo desconoce como propio y trata de eliminarlo.

2) Por alteraciones de estructuras propias por agentes físicos (radiaciones) químicas (agente mutagénico) o de infecciosos que hagan aparente Ag ocultos o hagan aparecer nuevos Ag (por mutaciones como las inducidas por virus por ejemplo) en estructuras propias.

3) Por la aparición de mutación de clonas celulares con información para dirigirse contra un Ag propio (clonas prohibidas).

4) Dijimos que para mantener el estado de tolerancia era necesario que el Ag (o tolerágeno) estuviera presente. La desaparición temporal, y reaparición de una estructura propia podrían explicar algunas enfermedades de autoinmunidad.

5) Simplemente por estar una estructura propia cerca o ser el sitio donde se realice alguna reacción inmune, no relacionada directamente con el sitio dañado.

6) Por potenciación del Ag, había muy poco por lo que era tolerada pero al aumentar cae en la porción de Mitchison que es capaz de despertar respuesta inmune.

7) Por la entrada al organismo de Ag parecidos a una estructura propia que sufrirá la consecuencia de una reacción cruzada.

A continuación se presenta un cuadro en el que se muestran algunas de las más comunes enfermedades de autoinmunidad y se señala el mecanismo de daño que las produce así como la posible teoría que explique su aparición (ésta se señala con el número que le corresponde en la descripción anterior).

ENFERMEDAD AUTOINMUNE,	Mecanismo	Teoria	Consideraciones acerca de la enfermedad.
Mononucleosis infecciosa.	Citólisis inmune contra eritrocitos.	2 3	Es una enfermedad transitoria.
Encefalitis Autoinmune.	Por hipersensibilidad celular.	1 y/o 2 3	La respuesta parece dirigirse contra la mielina, algunos tipos de esta enfermedad se producen después de una vacuna antirrábica o de otras vacunas.
Tiroiditis de Hashimoto.	Por hipersensibilidad celular sobre todo. Ac anti-tiroglobulina, antimicrosomas.	1 y/o 2 3, 6	La respuesta parece estar dirigida contra la tiroglobulina.
Endoftalmitis focoanafiláctica.	Por Ac/anticristalino	1, 3	
Orquitis autoinmune.	Por Ac antiespermatozoide. Por hipersensibilidad celular	1 3	
Glomerulonefritis.	Por depósito de complejos Ag-Ac	5 3	
Lupus eritematoso.	Por depósito de complejo Ag-Ac y C y/o por atracción de polimorfonucleares.	3	
Colitis ulcerosa inespecífica.	Por hipersensibilidad celular sobre todo.	2 3	La respuesta está dirigida contra las criptas del colon.
Poliarteritis Nodosa.	Por depósito de complejo Ag-Ac y C y/o por atracción de polimorfonucleares.	5 7	
Fiebre reumática.	Por depósito de complejos Ag-Ac-C y/o por atracción de polimorfonucleares.	5 7	El miocardio parece cruzar inmunológicamente con un Ag de algunos tipos de estreptococos.
Artritis reumatoide.	Por depósito de complejos Ag-Ac-C y/o por atracción de polimorfonucleares.	5 7	
Anemia hemolítica autoinmune.		Por citólisis inmune.	2-3
Púrpura trombocitopénica idiopática.		Por citólisis inmune.	2-3
Leucopenia autoinmune.		Por citólisis inmune.	2-3
Enfermedad de Addison idiopática.		Por Ac antisuprarrenal.	2-3
Hepatitis crónica.		Por depósito de complejos Ag-Ac-C o por Ac anti hepatocito.	5-2-3
Miastenia gravis.		Por Ac anti músculo y anti acetil colina.	3

No existe una explicación segura de la etiología y patogenia de estas enfermedades y probablemente muchas de ellas no sean en realidad producidas por un fenómeno de autoinmunidad. Y en ocasiones el fenómeno autoinmune más que causa sea consecuencia de la enfermedad.

Así por ejemplo se piensa que en el Lupus eritematoso y la artritis reumatoide sea un virus el que desencadena el proceso, que quizás se agrave por fenómenos de autoinmunidad.

1) TRANSPLANTE DE TEJIDOS

Los trasplantes de tejido son rechazados por los mecanismos de hipersensibilidad celular (sobre todo) e hipersensibilidad humoral que acabamos de describir, por lo que serán considerados brevemente, a continuación:

A principios del siglo existían dos problemas, para poder transplantar órganos; uno era el problema quirúrgico y el otro el que resulta del rechazo por el aparato inmune del tejido transplantado.

El problema quirúrgico ha sido resuelto, en 1910 Alexis Carrel recibió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología por describir unas técnicas para anastomosar pequeños vasos; éste y otros avances quirúrgicos han permitido la realización de numerosos tipos de trasplantes como es del conocimiento de todos.

Sin embargo el problema inmunológico no ha sido resuelto y a él se deben los pocos exitosos resultados de los trasplantes de órganos.

Existen numerosos términos en torno al problema de trasplante, nos referiremos ahora brevemente a algunos de ellos.

Según el sitio donde se implante el trasplante, éste puede ser ortotópico o hetero-tópico. Un trasplante es ortotópico cuando se hace en el sitio habitual del órgano (riñón en fosa renal) y es hetero-tópico cuando se transplanta en sitio diferente (corazón en cavidad abdominal).

Según la relación de edad entre donador y receptor puede ser: isocrónico cuando ambos son de la misma edad y heterocrónicos cuando son de edad diferente. Los trasplantes pueden ser: vitales (o alovitales) cuando se necesita al órgano vivo y completamente funcional para considerar útil al trasplante (riñón, hígado o corazón) o inerte (o alostático) cuando no se requiere que el trasplante esté vivo, y sólo sirve de sostén (hueso, cristalino)

y en muchas ocasiones momentáneamente como molde provisional para que el organismo forme su propio tejido, y por lo tanto generalmente no importa que sean rechazados.

Por lo que respecta a su vascularización pueden ser: de vascularización inmediata cuando el cirujano hace una conexión entre receptor y órgano transplantado para que éste reciba de inmediato circulación (corazón, riñón), de vascularización tardía, cuando la anastomosis se hace espontáneamente tiempo después de realizado el trasplante puesto que el órgano no necesita vascularización inmediata (piel), y trasplante avascular, cuando nunca se establece conexión vascular entre donador y receptor por tratarse de un tejido avascular (córnea, cartilago). Estos últimos generalmente no son rechazados, pues como carecen de vascularización sus Ag no se ponen en contacto con el AI. Y si por algún motivo se llegan a vascularizar se rechazan.

Dependiendo de la relación genética entre donador y receptor, pueden ser:

Trasplante autólogo o autotrasplante cuando el donador y el receptor son el mismo individuo.

Isotrasplantes o trasplantes isogénicos aquellos en los que el donador y el receptor son dos individuos pero idénticos genéticamente (gemelos univitelinos, cepas isogénicas).

Alotrasplante, trasplante alogénico u homotrasplante, cuando el donador y el receptor son dos individuos de una misma especie diferentes genéticamente.

Xenotrasplantes, trasplantes xenogénicos o heterotrasplantes, cuando el donador y el receptor son dos individuos de especies distintas.

Sólo los trasplantes autólogos y los isogénicos son tolerados y no son rechazados por un mecanismo inmunológico.

Los Ag que provocan la inmunidad de trasplante se conocen como Ag de histocompatibilidad, se encuentran en las membranas de las células, y están determinados por genes dominantes.

La mayoría de los Ag de histocompatibilidad son similares entre los diversos órganos de un individuo, sin embargo existen órganos más antigénicos que otros. El hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y el timo parecen ser en el ratón los más antigénicos; le siguen el riñón y la piel; el músculo parece ser menos y por último el cerebro que es el órgano menos antigénico.

La antigenicidad de un órgano parece deberse a su concentración de Ag de histocompatibilidad.

La hipersensibilidad celular parece jugar un papel importante en el rechazo de trasplantes, y la aceptación de los mismos es un hecho sobresaliente en los individuos con inmunodeficiencia celular ya sea natural o experimental.

Habitualmente se utiliza el alotransplante de piel como ejemplo para explicar el rechazo: después de que el injerto ha sido colocado en su sitio sufre un período de isquemia (debido a que no hay vascularización inmediata) que dura aproximadamente 3 días, después de los cuales el injerto se vasculariza y adquiere características microscópicas de piel normal; a este período que dura hasta el noveno día de trasplante se le conoce como inmune específica puesto que aunque macroscópicamente el trasplante parece en perfectas condiciones, su lecho se ve invadido por las células características de la hipersensibilidad celular (que algunos autores denominan en estos casos particulares como células de rechazo de injerto) y ha desencadenado y se está llevando en su contra un fenómeno de rechazo. En el noveno día el injerto comienza a ponerse duro y a perder su color rosado para necrosarse por completo en tres días, a este tercer período se le conoce como de isquemia tardía, isquemia debida al efecto de las células sensibilizadas sobre los vasos del trasplante que se trombosan. En los injertos de vascularización inmediata se encuentra ausente la primera fase de isquemia temprana. Este es el mecanismo que sucede cuando se transplanta un órgano de un mismo donador a un mismo receptor por primera vez (primer set) (aunque haya recibido otros de otro donador). Cuando un mismo receptor recibe un segundo aloinjerto del mismo donador (segundo set) el rechazo es similar al anterior sólo que más rápido. Al tercero o más injertos de un mismo donador a un determinado receptor se le conoce como injerto blanco, en el injerto blanco el rechazo se inicia desde el principio con un infiltrado principalmente por polimorfonucleares; sin que exista vascularización en ningún momento. Estos fenómenos representan a la característica memoria de la respuesta inmune. El rechazo de xenotrasplantes se realiza de manera similar sólo que más acelerado. La intensidad y rapidez del rechazo varían directamente según la distancia genética entre donador y receptor.

La inmunidad humoral, se ha demostrado en algunas ocasiones, parece contribuir de manera aún incierta en el rechazo de los trasplantes.

En clínica se acostumbra deprimir la respuesta inmune contra el trasplante por medio de los mecanismos que describimos al hablar de inmunodepresión. Los más usados son la radiación, la cortisona y la azatioprina. El suero anti linfocítico está tratando de usarse también actualmente. Ya que los sujetos tienen deprimida en general su respuesta inmune es necesario darles cantidades grandes de anti-bióticos, y es habitualmente de infección que mueren los sujetos que han recibido un trasplante. También se usan en clínica algunas pruebas para determinar las diferencias antigénicas entre donador y receptor y poder escoger al mejor donador.

Citaré dos de estas pruebas como ejemplo:

1) La denominada prueba del tercer hombre consiste en sensibilizar a un tercer sujeto (ni donador ni receptor) con un trasplante de piel del receptor, y después se prueban trasplantes de piel de los posibles donadores, el que sea rechazado primero se considera como el más similar al receptor.

2) Prueba de transferencia de linfocitos. Consiste en inyectar linfocitos del receptor subcutáneamente en los posibles donadores. Se cuantifica en el sitio, induración y eritema. En el que haya menor respuesta será el más similar al receptor.

El rechazo de los trasplantes en los cuales el Ag en lugar de provocar daño tenía como fin producirle beneficio al organismo, es un ejemplo más en el cual el aparato inmune en su función de mantener la identidad del organismo en el que se encuentra, aparentemente termina produciendo daño y no protección.

J) TECNICAS USADAS EN INMUNOLOGIA

Con frecuencia hay que enfrentarse a las técnicas que se utilizan ya sea en los experimentos o en la clínica y vale la pena referirse brevemente por lo menos a las más usadas en inmunología.

Se utilizan muchas técnicas de las que habitualmente se usan en bioquímica, muchas de ellas las de separación de proteína por ejemplo ya que muchos Ag son proteínas y todos los Ac lo son. No nos referiremos a todas ellas, las cuales pueden consultarse en los libros de Bioquímica. A algunas otras ya nos hemos referido en el curso de este trabajo.

1. Cromatografía:

La cromatografía es un método muy usado para separar proteínas. El método consiste en la utilización de un solvente y un absorbente. Los compuestos que queremos separar (suero por ejemplo) se encuentran absorbidos a un absorbente (papel x ej) y disueltos en un solvente, (tetracloruro de carbono por ej) los compuestos disueltos en el solvente se desplazarán en el absorbente, y su velocidad de desplazamiento dependerá de la solubilidad que tengan en el solvente y de su grado de afinidad (de lo que dependerá su absorción) por el absorbente. Entre más absorbida una substancia y menos soluble en el solvente más rápido se detendrá en el absorbente, otra substancia más soluble y menos afín al absorbente se moverá más y quedará fija más lejos; así los componentes quedan separados según esas dos propiedades. Es un método excelente para separación química.

2. Electroforesis:

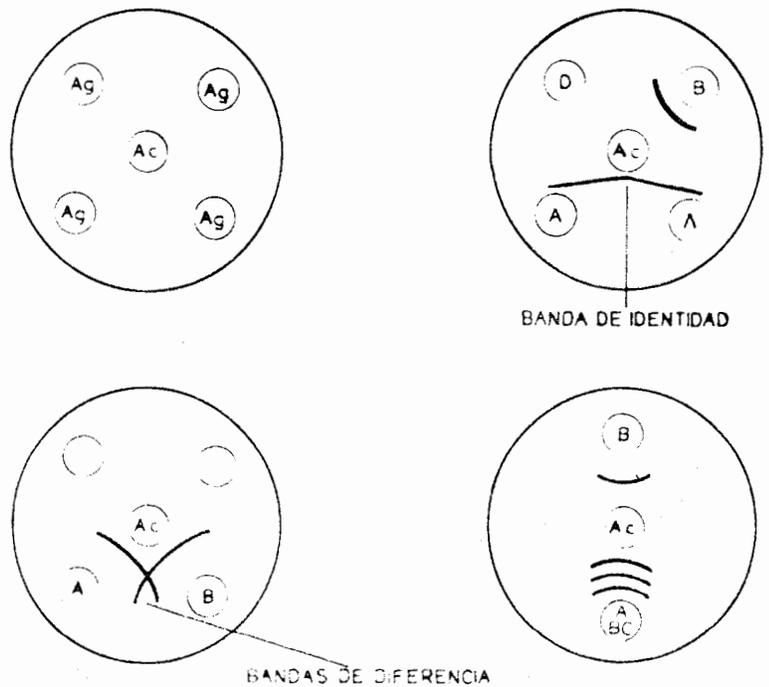
Este método también sirve para separar compuestos, se utiliza para separar proteínas y nos permite separar las albúminas y los diferentes tipos de globulinas del suero. La separación en este caso se basa en la carga neta de la molécula por separar. Consisten en aplicar dos electrodos a un soporte (gelatina, papel, etc.) en el cual se coloca la mezcla por separar; las moléculas con carga neta positiva se dirigirán hacia el cátodo (electrodo negativo) y las que tengan carga neta negativa se dirigirán hacia el ánodo (electrodo positivo); la velocidad con que se moverán los diferentes componentes de la mezcla hacia el electrodo correspondiente, dependerá de su tamaño (entre más pequeño más rápido) de su carga y otros factores, con lo que las moléculas se irán separando. En general, al pH al que habitualmente se realiza esta técnica (8.6) todas las proteínas están cargadas negativamente y tienden a dirigirse hacia el ánodo, la albúmina que es la más negativamente cargada, y es una molécula pequeña, es la que más rápido se mueve y aparece primero junto al ánodo, le siguen las α después los β y por último las más lentas las γ globulinas. Entre albuminas α y β globulinas quedan las demás proteínas del suero.

3. Técnicas de precipitación:

Estas técnicas son muy utilizadas para determinar Ac. Un método es la precipitación en tubo capilar. Consiste en colocar en un tubo capilar el

Ag y después en el mismo se echa la mezcla donde se quieren buscar Ac, se dejan los tubos cierto tiempo, después del cual puede observarse el precipitado que son los complejos Ag-Ac; el precipitado puede además medirse y darnos una aproximación acerca de la cantidad de Ac.

Otras técnicas de precipitación, son las que se hacen en geles. Uno de los métodos más usados es el de Ouchterlony. Es un método que permite la difusión tanto del Ag como Ac y la precipitación del complejo donde se encuentren. Consiste en una placa hecha de algún gel (generalmente circular) en el centro se hace un orificio donde se coloca el Ac o mezcla de anticuerpos, y en la periferia del gel los diferentes Ag en diferentes orificios. Se dejan cierto tiempo en el cual, tanto antígenos como anticuerpos comienzan a difundir, los Ac hacia la periferia y los Ag hacia el centro, su velocidad de difusión dependerá del tamaño de las moléculas.



PRECIPITACION EN GEL "OUCHTERLONI"

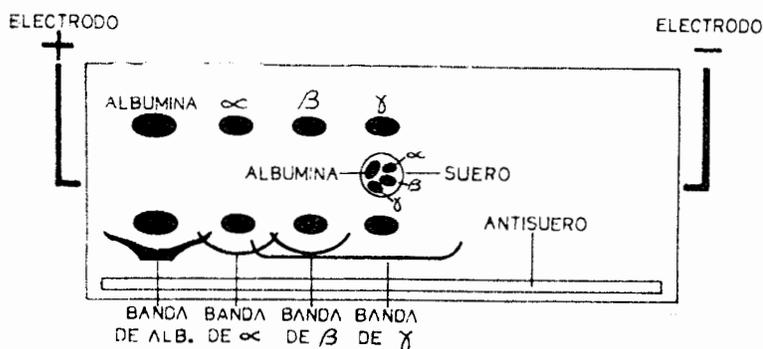
FIGURA 7

Precipitación en Gd según el método de Ouchterlony.—Cuadrante Superior izquierdo); 2 (Superior derecho); 3 (Inferior izquierdo) 4. En 1. Se muestra la placa, en el centro se coloca el suero con Ac y en la periferia los Ag. En 2. Se muestran bandas de identidad. (Ver texto). En 3. Se muestran bandos de deferencia. (Ver texto). En 4. Se muestra "como se ven varios bandos" si el "Ag en realidad está formada por varios Ag. (A, B, y C) (Ver texto).

En el sitio que se encuentren al Ag y el Ac específicos reaccionarán y precipitarán formando una banda de precipitación. (Fig. 7).

Este método además de decirnos si existen o no Ac específicos contra los Ag que hemos colocado, nos da tantas bandas como Ag y Ac correspondientes haya. Nos permite además separar de una mezcla de Ac el que queremos pues después podemos cortar la banda (que contiene al complejo de Ag-Ac) y separar el Ac del Ag, y obtener con cierto grado de pureza el Ac específico que deseábamos.

Pero además nos permite saber si dos Ag que hemos puesto en diferentes orificios en la periferia están relacionados inmunológicamente (son el mismo Ag o cruzan inmunológicamente) puesto que de ser así se forma lo que se conoce "banda de identi-



INMUNOELECTROFORESIS

FIGURA 8

En un gel (rectangular en este caso), se hace un orificio en el centro, en el cual se coloca el suero en el que se encuentran diversas proteínas entre ellas se muestran en el dibujo la albúmina, las alfa, beta y gamma globulinas. Se ponen dos electrodos en los extremos del gel, las proteínas se desplazarán según su carga y tamaño, (electroforesis) en general al pH al que se realiza habitualmente esta técnica todas las proteínas están cargadas negativamente y se dirigen al electrodo positivo. La albúmina es la proteína que más cerca queda del electrodo positivo, le siguen las α , β , y γ globulinas. (En el dibujo hacia la parte superior e inferior del orificio se muestran las proteínas separadas por electroforesis). En la parte inferior además se hizo Inmunoelectroforesis: se hizo una ranura en la que se colocó un antisuero (anti- el suero separado por electroforesis) las proteínas separadas por electroforesis difundirán hacia arriba, abajo y a los lados. Las proteínas del antisuero (entre las cuales hay Ac anti las proteínas del suero separado por electroforesis) difundirán también y al encontrarse Ac del antisuero con su Ag específico en el suero separado, se combinarán y precipitarán formando bandas de precipitación. Se muestran en el dibujo la banda de las albúminas y las de las α , β y γ globulinas. Las proteínas son separadas así por dos métodos: por electroforesis primeramente, y después por difusión y precipitación.

dad" (Fig. 7) en el que las bandas o franjas de precipitación de ambos Ag se continúan por haber reaccionado con el mismo Ac.

También podemos saber si el Ag que hemos colocado en un orificio es puro o es una mezcla de Ag, pues de serlo así se obtienen varias bandas de precipitación. (Fig. 7).

Si los Ag colocados en dos orificios diferentes no están relacionados inmunológicamente darán bandas separadas que se denominan "Bandas de diferencia" (Fig. 7).

4. Inmunoelectroforesis:

Esta técnica una de las más usadas en Inmunología, combina las técnicas de difusión inmune y la electroforesis.

En una placa del gel u otro soporte (papel) se coloca en el centro la mezcla de Ac que se quiere separar (suero por ej.) se le aplica la corriente eléctrica y las moléculas se moverán como en la electroforesis. Después de haber dejado correr las moléculas y ya que están separadas por electroforesis, se colocan en la parte inferior un antisuero contra el suero anterior (que se prepara inyectando en algún animal heterólogo el suero que íbamos a separar) las moléculas empezaron a difundir, hacia abajo las del suero (ya separadas por electroforesis) y hacia arriba el antisuero, en donde se encuentran moléculas específicamente correspondientes formarán una banda de precipitación. Este método permite separar moléculas más parecidas que en los métodos simples de precipitación, puesto que las moléculas ya se encuentran separadas por electroforesis (Fig. 8).

5. Cuantificación de Ac:

Separados ya los Ac específicos, por cualquiera de los métodos anteriores, u otros a los que no me he referido, la cantidad de Ac puede cuantificarse para obtener un dato más exacto.

Ya que los Ac son proteínas, la manera de cuantificarlos ya separados, son algunas de las técnicas que se utilizan para cuantificar proteínas, entre las que más se usa se encuentra el método de Kjeldahl que determina el nitrógeno de las proteínas.

6. Titulación de Ac.

Estas técnicas nos dicen cuál es el límite al cual podemos diluir un suero y que siga teniendo su actividad inmunológica, ésta puede medirse por los

métodos de precipitación o por los de aglutinación (si son células los Ag), consiste en ir diluyendo el suero de manera progresiva y probar el suero diluido con una cantidad fija de Ag. Vamos probando las diferentes diluciones y la mayor dilución que dé reacción inmune observable, se considera la titulación del Ac contra ese Ag. El dato se reporta en 1:2, 1:1000, 1:100.000, etc., que significa que el suero se ha diluido dos, mil, cien mil veces respectivamente; por supuesto que entre más podamos diluir un suero y éste siga teniendo actividad, significa que tiene más Ac, cuando ya no haya reacción quiere decir que hemos diluido tanto el suero que quedan muy pocas moléculas (no las suficientes) para dar una reacción observable.

Un ejemplo de estas reacciones que se utiliza mucho en clínica son las denominadas "Reacciones febriles" o reacciones de "Widal". Se colocan en tubos las diferentes diluciones del suero del enfermo, y después se agregan los Ag "0" y "H" de Salmonella en cantidad constante, después de cierto tiempo se busca aglutinación en las diferentes diluciones. Si la hay a una dilución relativamente alta (1:160 o más) para ambos Ag sobre todo para Ag 0 (aunque debe ser positiva para ambos) es muy sugestiva de que el enfermo tenga una tifoidea. Como los Ac que primero se sintetizan en una infección de tifoidea son los anti-0 y después los anti-H, una dilución alta para 0 y baja para H sugiere enfermedad activa, mientras que lo contrario sugiere vacunación o infección antigua, pues ya se ha dado tiempo para que se sintetizan anticuerpos anti-H mientras que los anti-0 ya han ido desapareciendo (también son los que primero desaparecen, mientras que los anti-H tienden a mantenerse). Deben tomarse en cuenta los síntomas e interpretarse bien los resultados de esta técnica, pues determinado sujeto puede tener un título de 1:80 para Ag 0 y tener tifoidea. Si un sujeto tiene positiva anti 0 y negativa anti-H, pudiera ser que o no tiene infección o que es demasiado reciente para que forme anti-H; lo mismo si ambas son negativas, pues pudiera ser que el sujeto tiene una infección tan reciente que no ha sintetizado ningún tipo de Ac (contra esta infección).

7. Técnicas de absorción:

Para eliminar de un suero un Ac específico, podemos hacerlo poniendo el suero en contacto con el Ag específico, dejarlos reaccionar y centrifugar, con

lo que sedimentarán el Ag y el Ac específicos, y en el suero sobrenadante ya no habrá Ac contra ese Ag.

8. Técnicas de Hemaglutinación:

a) Los eritrocitos de diversas especies son aglutinados por algunos virus; esta aglutinación puede inhibirse con Ac específicos contra ese virus. La inhibición de la aglutinación puede ser útil para buscar Ac contra ese virus en algún suero.

b) Otro tipo de técnicas de hemaglutinación, utilizan la superficie de los eritrocitos para adsorber diversos Ag, los eritrocitos cubiertos por el Ag son aglutinados por Ac específicos contra el Ag absorbido. De esta manera pueden detectarse cantidades pequeñas de Ac contra determinado Ag en un suero. Se utilizan por ejemplo para detectar "factor reumatoide" en enfermos reumáticos. Los eritrocitos se cubren con IgG humana (puesto que el factor reumatoide es un Ac anti IgG (que es el Ag en este caso) que tienen algunos pacientes reumáticos) y se ponen en contacto con el suero problema, si hay factor reumatoide los eritrocitos serán aglutinados por éste.

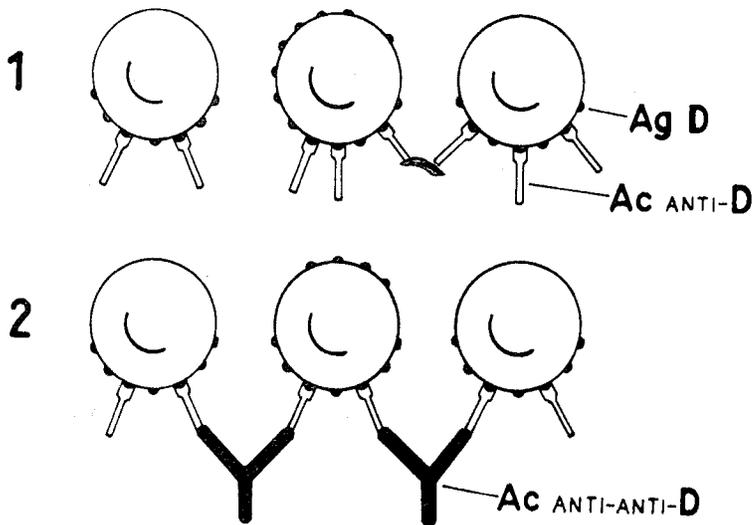
9. Reacción de Coombs:

Existen algunos Ac que no aglutinan (por ej. anti Rh en madres con hijos incompatibles) y pueden ser detectados con esta técnica. La técnica consiste en emplear un anticuerpo anti Ac que no aglutina. El suero en el cual se quiere buscar Ac no aglutinante se inyecta en un animal heterólogo (conejo por ej.) el cual sintetizará Ac contra ese suero, si en él hay Ac no aglutinantes el conejo sintetizará Ac anti-Ac no aglutinantes.

Se pone el suero problema con el Ag (eritrocitos incompatibles) no habrá aglutinación aunque haya Ac puesto que hemos dicho que son no aglutinantes, entonces agregamos el suero de conejo que tiene Ac anti Ac no aglutinantes y habrá aglutinación, puesto que el Ac del conejo se pegará al Ac humano que a su vez está pegado al eritrocito, y así aglutinará a los eritrocitos. (Fig. 9). Esta es la denominada "prueba indirecta".

La prueba es directa cuando se ponen eritrocitos que ya tienen pegados los Ac no aglutinantes (del niño incompatible por ej.) y a ellos se les agrega el suero del conejo.

La razón por la que esos Ac no son aglutinan-



REACCION DE COOMBS

FIGURA 9

Existen Ac univalentes o iscompletos que sólo pueden pegarse a célula y no aglutinaron, como sucede con los Ac ante D (Ag D del sistema de grupos sanguíneos Rh). Para demostrar la presencia de Ac, se inyecta el suero problema (donde se supone están los Ac usivalentes) en un animal que sintetiza Ac, ante-Antecuerpo Univalente, éstos se pegan a los Ac-Antid univalentes que están pegados al eritrocito y como son bivalentes por 1 ictio activo pueden unirse a un Ac pegado a 1 célula y por el otro a otro, y así las aglutinan. Existen dos formas de hacer la prueba. (Ver texto).

tes, se supone, se debe a que son incompletos (monovalentes) y por lo tanto sólo se pueden pegar a un eritrocito y habíamos dicho que las células eran aglutinadas por los Ac, porque estos se pegaban por un lado a una célula y por el otro a otra. Los que el conejo sintetiza contra estos Ac incompletos, son Ac completos (bivalentes) y por eso es que aglutinan.

10. Reacción de Fijación de Complemento:

Si deseamos saber si en un suero hay cierto tipo de Ac específicos contra determinado Ag, podemos averiguarlo mediante esta técnica. Se pone el Ag específico contra el cual se están buscando Ac, con el suero problema (en el cual normalmente también hay Complemento) después se agregan eritrocitos que lleven pegados Ac contra ellos; si hay complemento libre, se lisarán los eritrocitos, mientras que si no hay lisis (y estamos seguros que había com-

plemento en el suero problema) querría decir que la reacción del primer Ag con el Ac adsorbió el C'. Y este Ac sería el que buscábamos en el suero problema. Claro que si el suero problema carece de C' podemos agregárselo para que la reacción sirva.

Esta técnica se utiliza cuando la reacción Ag-Ac no da otras reacciones visibles (precipitación, aglutinación) y los Ac sean fijadores de C'.

La reacción serológica para sífilis de Wassermann, es una reacción de fijación de C' que detecta Ac contra el treponema que son fijadores de C' y no dan reacciones visibles por otras técnicas.

A todas estas reacciones, como en general se practican con suero se les denomina reacciones serológicas.

11. Marcaje de Ac.

Podemos detectar la presencia de alguna sustancia, sintetizando Ac contra ella y marcándolos; los Ac se fijarán a donde esté la sustancia problema que usamos como Ag, y la podremos localizar por medio de la marca. Los Ac los podemos marcar con sustancias fluorescentes o con sustancias radioactivas. Con esta técnica se han detectado complejos Ag-Ac en la membrana basal del riñón, en algunas enfermedades renales consideradas como autoinmunes.

12. Anafilaxia Pasiva Cutánea:

Es quizá la técnica más fina para detectar Ac (detecta tan poco como 0.1 ug. de Ac específico). La solución donde quiere averiguarse la presencia de Ac, se inyecta intracutáneamente a un animal experimental, entonces se inyecta el Ag con un colorante intravenosamente; si hay Ac en la solución problema se observa una roncha coloreada en el sitio donde esta se inyectó. El mecanismo es el mismo que el de la anafilaxia cutánea activa, ya descrita.

13. Reacciones Cutáneas para buscar Ac:

Si se quiere saber si un sujeto está sensibilizado ante determinado Ag, se le coloca éste sobre la piel (con un parche por ej.) o se le inyecta intracutáneamente. Si hay Ac se hará una roncha en el sitio donde se colocó el Ag. (Anafilaxia local).

Una reacción indirecta es la de Prausnitz-Kuestner. Que consiste en tomar suero del sujeto proble-

ma e inyectarlo intradérmicamente en otro sujeto, en ese mismo sitio se coloca el Ag. De la misma manera se formará una roncha si en el suero problema hay Ac específicos.

14. Reacciones de Hipersensibilidad Celular:

La búsqueda de hipersensibilidad celular en un sujeto dado, se realiza de manera parecida como se hacen las pruebas cutáneas para buscar Ac; se coloca el Ag en la piel, y después de cierto tiempo, (24 a 48 horas, pues estamos buscando la reacción retardada o celular) habrá una roncha en ese sitio si el sujeto está sensibilizado (tiene células específicamente sensibilizadas contra el Ag). Ya nos referimos a las diferencias entre esta roncha resultado de hipersensibilidad celular, y las que resultan de hipersensibilidad humoral.

IV. CONCLUSION

Hemos visto que la Respuesta inmune puede convertirse en un enemigo, tanto para nuestra salud, como para nuestra vida. Cabe entonces preguntarnos si vale la pena tener Respuesta Inmune, o si sería mejor que careciéramos de ella.

La mejor manera de proceder para contestarnos esta pregunta es hacer el experimento. Quitémosles a unos sujetos la Respuesta Inmune y dejémosla a otros, y veamos a qué grupo le va mejor. De hecho ya dijimos, las consecuencias que resultan de extirpar parte o la totalidad del Aparato inmune eliminándole así, a un animal, su Respuesta Inmune.

Sin embargo, antes de que nosotros hubiéramos hecho el experimento, ya lo había hecho la naturaleza, y ¡en humanos!. Existe un grupo de sujetos, que carecen de parte o de la totalidad de su aparato inmune; hay algunos a los que les falta la Respues-

ta inmune humoral (Inmunodeficiencias humorales), estas personas tienen deprimida la producción de todas sus Inmunoglobulinas, algunas desde el nacimiento por un defecto genético (Inmunodeficiencia congénita recesiva ligada al sexo o tipo Bruton y la forma congénita recesiva no ligada al sexo), otras temporalmente mientras adquieren la capacidad de producirlas (Forma transitoria de la infancia), a otras más les aparece en el estado adulto (Forma adulta adquirida) también pueden tener deprimida la producción de sólo alguna de las Inmunoglobulinas, mientras que las demás se producen normalmente (Disgamaglobulinemias). Hay otros sujetos que carecen de Respuesta Inmune Celular (Inmunodeficiencias celulares) y otros más que carecen de ambos tipos de Respuesta Inmune (Inmunodeficiencias mixtas) como la Alineoflasia tímica, enfermedad también hereditaria.

Estos sujetos sufren frecuentemente infecciones por muy diversos gérmenes, recurrentes y en diferentes sitios del organismo, además de la aparición de tumores diversos, y eventualmente mueren. En general los sujetos con Inmunodeficiencia humoral pueden sobrevivir si se les administra Inmunoglobulinas y antibióticos; algunas Inmunodeficiencias celulares pueden tratarse temporalmente con cortisona, mientras que otras son mortales y se carece actualmente de terapéutica para ellas. La Inmunodeficiencia mixta, en la cual está ausente todo tipo de Respuesta Inmune, lleva inevitablemente al sujeto que la padece a la muerte.

Los resultados del experimento, nos llevan pues a una conclusión indiscutible: La Evolución al través de la Selección Natural, (que es el mejor experimentador en Biología) y que permite la sobrevivencia del mejor dotado en el medio que lo rodea, ha demostrado necesaria la Respuesta Inmune para la sobrevivencia de especies diferenciadas.

I.—REFERENCIAS GENERALES.

1. PEREZ TAMAYO R.: *Principios de Patología*. Prensa Médica Mexicana. México, D., 1966.
2. FLOREY H. (ed). *General Pathology W. B. Saunders Company. Philadelphia and London*, 1962.
3. PEREZ TAMAYO, R., LARRALDE, C., y KRETSCHMER, R.: *Inmunopatología Prensa Médica Mexicana*, México, D. F., 1968.
4. SAMTER M. (ed). *Immunological Diseases*. Little, Brown, and Co. Boston, 1965.
5. JAWETZ, E. MELNICK, J. L., ADELBERG, A.C.: *Review of Medical Microbiology*. Lange Medical Publications. Los Altos, California, 1966.
6. BOYD, W.C.: *Fundamentos de Inmunología*. Editorial Universitaria de Buenos Aires, Argentina, 1963.
7. HUMPHREY, J.K., and WHITE, R. C. *Immunology for Students of Medicine*. J.A. Davies Co., Filadelfia, 1963.
8. BUERNET, J.M.: *The integrity of the Body*, Harvard University Press. Cambridge, 1963.

- II —REFERENCIAS PARTICULARES,
Inmunoquímica general.
9. DAY, D.E.: *Foundations of Immunochemistry*. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1966.
 10. Grupos sanguíneos.
Blood Groups, British Medical Bulletin. Vol. 15 No. 2, 1959.
 11. Anticuerpos.
Antibodies. British Medical Bulletin Vol. 19 No. 3, 1963.
 12. Complemento.
MULLER-EBERHARD, H. J. y COL: *A Molecular concept of immune cytotoxicity*. Arch. Path 82: 205. 1966.
 13. Producción de Ac in vitro.
FISHMAN, M. *Antibody formation in vitro* J. Exp. Med., 114:837, 1961.
 14. Aparato Inmune en general.
Thymus Experimental and clinical Studies. A Ciba. Foundation Symposium. Churchill Ltd London, 1966.
 15. Linfocitos.
ELVES, W.M.: *The Lymphocytes*. Lloyd. Luke Ltd. London, 1966.
 - 16.—Inmunidad Natural.
ROWLEY D., *Opsonines*. Sonderdruck aus 15 Colloquium der Gesellschaft für physiologische Chemie AB. 22./25. April 1964 in Mosbach/aBden, Springer Verlag Berlin Heidelberg, New York.
 17. Inmunidad y Cáncer.
Conceptual advances in Immunology and Oncology. Hoeber Medical Division New York, Evanston, and London, 1963. (Este libro además trae capítulos acerca de Teorías de Producción de anticuerpos control de la producción de Ac. Reacción Ag-Ac y trasplantes.
 18. Hipersensibilidad por depósito de complejos Ag-Ac.
DIXON, F.J.: *The role of antigen antibody complexes in disease*. Harvey Lect. 58: 21, 1963.
 19. Autoinmunidad.
Autoimmunity Experimental and clinical aspects Annals of the New York Academy of Sciences. Volumen 124 (en dos partes), 1965.
 20. Hipersensibilidad celular.
Delayed Hypersensitivity: Specific Cell Mediated Immunity British Medical Bulletin. Vol. 23 No. 1, 1967.
 21. Trasplantes.
PEREZ TAMAYO R., y LARRALDE C., *Inmunobiología de los trasplantes de tejidos*. Revista de: La Prensa Médica Mexicana. Año 33 Nos. 5-6 mayo-junio de 1968.
 22. Trasplantes.
RUSSEL, P.S. and MONACO, A.P.: *The Biology of Tissue Transplantation*. Little Brown and Co., Boston, 1965.
 23. Trasplantes.
RAPAPORT, T.F., DAUSSET J.: *Human Transplantation*, Grune and Strathon New York and London, 1968.
 24. Trasplantes.
Transplantation of Tissues and Organs, British Medical Bulletin. Vol. 21. No. 2. 1965.