

**La Teoría  
inmunológica  
actual.\***

**FELIX CORDOBA A.\*\***

**G**RAN PARTE DE lo que se va a exponer pertenece aún a la inmunología teórica y forma las bases de una explicación coordinada para entender mejor el proceso de producción de los anticuerpos y sus manifestaciones en las reacciones antígeno-anticuerpo. Afortunadamente y debido principalmente a los trabajos de Medawar y su grupo en Inglaterra parte de la doctrina que expondremos ha recibido amplio apoyo experimental.

Las hipótesis para explicar la formación de anticuerpos, se iniciaron desde Ehrlich, llegando en tiempos modernos a teorías bastante completas y aún favorecidas, como son las de Haurowitz y Pauling que postula la presencia necesaria del antígeno en las células para que actuando como molde desencadenara la formación de anticuerpos como moléculas de globulina complementarias. Varias observaciones, entre las que destacan la continua fabricación de anticuerpos en condiciones o épocas donde ya no se encuentra el antígeno como tal en las células linfáticas y los fenómenos de tolerancia y parálisis inmunológica, han modificado extensamente este modo de pensar hasta llegar a la teoría más aceptada actualmente de la selección clonal en la inmunidad adquirida, que encuadra con bastante claridad un número de los hechos conocidos.

El principal favorecedor de esta doctrina que incorpora ideas similares de Fenner, Talmadge, Jerke y otros, es el Profesor Macfarlane Burnet de Australia. Influenciado por los descubrimientos de Lederberg con microorganismos desde hace años, trata de redondear postulados racionales, a veces simplistas en una hipótesis unitaria para explicar el proceso biosintético de los anticuerpos y sobre todo el hecho común de que, en

---

\* Presentado en el I Congreso Nacional de Reumatología. Symposium sobre Enfermedades por autoinmunidad.

\*\* Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. UNAM.

condiciones normales en organismos superiores no aparezcan anticuerpos contra los componentes presentes en el propio individuo. La teoría de la selección clonal, postula que en el organismo en vías de formación aparecen en el tejido mesenquimatoso células cuyo papel primordial será el de almacenar cierto tipo de información. Como primer paso y en consecuencia a la generación, en este período prenatal o embrionario, de los múltiples antígenos propios del individuo, estas células irían reconociendo cada uno de los antígenos correspondientes. Es conveniente hacer notar, que aquí se postula, al contrario de otras hipótesis, que el poder de reconocimiento de las células mesenquimatosas primigenicas es de carácter genotípico, existiendo suficiente poder de mutación como para procrear al menos una célula para cada uno de los antígenos propios y para los que aparezcan en el futuro en la vida libre del individuo maduro. Aunque este aspecto de la hipótesis clonal es difícil de aceptar "*a priori*", un examen más cuidadoso le da visos de posibilidad real, calculándose que de 5,000 a 50,000 diferentes moléculas de globulinas serían suficientes para contar con una célula del equipo, al menos capaz de reaccionar con cualquier estructura química orgánica imaginable, de fuente natural o sintetizada.

A lo largo del desarrollo del individuo y todavía en la etapa prenatal, los complejos reconocidos, o sea, las células primitivas complementarias a las proteínas, que formarán el individuo, son eliminados del panorama, ya sea por destrucción física, por ejemplo lisis —o por una nulificación funcional—. De cualquier manera que esto suceda, ya cercano el nacimiento un poco después, dependiendo de la especie, el organismo queda dotado únicamente de grupos celulares potencialmente capaces de reconocer y reaccionar específicamente con nuevos antígenos, con los que eventualmente entre en contacto. Se podría, siguiendo lineamientos finalísticos decir que, el individuo queda listo para defenderse, o mejor decir, que es competente para reaccionar inmunológicamente.

El segundo punto importante de la hipótesis clonal y la que precisamente le da su nombre, es el que cada una de estas células primarias puede desarrollar una colonia de linfocitos y células plasmáticas cuando aparece el antígeno compatible. En otras palabras, el antígeno introducido, natural o artificialmente, tendría el papel de desencadenar la proliferación de un clon en particular, de tal manera que la descendencia por reproducción asexual multiplica que madurando a plasmáticas liberarán anticuerpos correspondientes al nuevo antígeno. El concepto clonal per-

mite entonces por ejemplo, explicar, la diferencia entre la respuesta primaria inmunológica y la secundaria o anamnésica como debida, en el segundo caso, a una proliferación más acentuada de plasmocitos iniciada a partir de buen número de células inducidas por el estímulo primario. Permite también explicar la persistencia de anticuerpos en ausencia del antígeno aún después de muchos meses o años del estímulo original. Y, permite también, en función de la primera parte de la doctrina aclarar por qué en condiciones normales los componentes del propio individuo no estimulan ninguna reacción inmunológica en otras palabras, son antigénicamente inocuos (de que son excelentes antígenos de por sí, se demuestra fácilmente al ser introducidos a otro animal, aún de la misma especie. La confirmación, ya experimental de parte del cuerpo doctrinario de la teoría de Burnet se encuentra en los trabajos cruciales de Medawar y sus asociados Billingham y Brent que usando ratones y pollos demostraron que la inyección de células viables de sangre o esplénicas de ciertas cepas uniformes de ratones a embriones "in útero" de otra cepa condicionaba en estos animales, cuando adultos, un estado denominado de tolerancia inmunológica adquirida, caracterizado por la aceptación de trasplantes de piel de los animales de la cepa donadora de las células. Es sabido, que en condiciones ordinarias estos trasplantes de animales de diferentes cepas no prenden y son rechazados al cabo de una semana con fenómenos inflamatorios claros de incompatibilidad. Los animales tolerantes de estos autores podían conservar trasplantes de piel, funcionales, por períodos largos de tiempo o en algunos casos indefinidamente.

La explicación del fenómeno se encuentra precisamente en una de las predicciones de la teoría de la selección clonal ya que si en una etapa inicial del desarrollo del individuo se incorporan antígenos extraños por vía intrauterina al feto, este se halla en el proceso de selección de los antígenos propios de tal manera, que al aparecer los nuevos son procesados de manera idéntica es decir, las células mesenquimatosas iniciales correspondientes a estos nuevos antígenos y que deberían permanecer viables hasta después del nacimiento son neutralizadas y eliminadas de tal modo que el animal adulto tolerante ya no cuenta con las células correspondientes y al ser injertado aceptará la dotación antigénica del injerto sin reacción inmunológica alguna, se comporta como si recibiese un pedazo de piel propia.

Estos hallazgos y refinamientos derivados de experiencias postero-

res similares permiten concluir que el estado de cosas en relación con la generación de inmunidad selectiva y específica sigue, al menos parcialmente las hipótesis de Burnet.

Finalmente, para terminar, vale la pena mencionar ciertos cuadros patológicos experimentales que apuntan a una condición anatómica importante en relación con los procesos de autoinmunidad. La aparición de encefalomielitis, uveítis, orquitis o tiroiditis cuando se inyectan animales con suspensiones de sus propios órganos esto es con médula, tejido nervioso, testicular etc. La explicación de estos cuadros es la de que desde estadios embrionarios iniciales los antígenos propios de estos tejidos permanecen aislados, enclaustrados del panorama metabólico general y que consecuentemente, el animal sigue dotado de las células de reconocimiento correspondientes y en capacidad de proliferar sintetizando anticuerpos contra estos componentes propios. Si, por diversas causas (Burnet propone lesiones por virus, toxinas y drogas) se rompe la continuidad histológica que encierra éstos órganos se producirá una fuga de antígenos a la circulación general que desencadena la aparición de anticuerpos anti-tejidos originados de clonas que normalmente no proliferarían. Por lo tanto, y aunque a veces una mutación puede originar clonas productoras de anticuerpos contra componentes propios dando origen a una enfermedad autoinmune, las más de las veces, por lo menos experimentalmente ésta es debida al escape antigénico de órganos que ordinariamente se encuentran segregados funcional y circulatoriamente del resto del organismo.