

CONFERENCIA MAGISTRAL

INDIVIDUALIDAD - INMUNIDAD - IDIOSINCRASIA *

JESÚS KUMATE ‡

La biología es paradigma de diversidad, parece natural que así sea, para adecuar el proceso vital a condiciones ambientales tan dispares como los 80° C. en los que hay desarrollo de bacterias termofílicas, la casi ausencia de oxígeno en que pueden proliferar los microbios anaerobios, el medio acuoso de los peces o la virtual ausencia de vapor de agua en el aire donde vuela un cóndor. Con ánimo de generalizar puede decirse que los límites de variación ambiental compatibles con la vida, acotan las tolerancias máximas de ese organismo para conservar la estructura nativa de sus proteínas, el aporte y eliminación del material que hace operativas las transducciones generadoras de energía metabólica y la existencia de los mecanismos que permiten la transmisión de la información genética.

Las modificaciones del ambiente plantean presiones de selección: inmediatas, como los cambios en la temperatura, la humedad, la disponibilidad de oxígeno y de

* Presentada en la XV Jornada Médica Nacional, celebrada en Oaxaca del 24 al 27 de enero de 1973.

‡ Académico numerario. Hospital Infantil de México.

metabolitos energéticos o mediatas como las radiaciones ionizantes, las colonizaciones microbianas y parasitarias que producen cambios, transitorios muchos, permanentes algunos, que contribuyen a engendrar diversidad.

El resultado de esas operaciones es un organismo diferente a los demás, que por reproducción podrá transmitir esas características a su prole; sin embargo, la individualidad no es permanente; la convivencia biológica implica gran número de interacciones que tornan muy efímero el periodo en que puede conservarse esa individualidad. Aún en el caso de las llamadas cepas genéticas "puras", en donde un proceso de endogamia entre hermanos durante más de 30 generaciones borra las diferencias de histocompatibilidad (singenismo), es posible descubrir diferencias más sutiles que señalan lo incompleto de esa "identidad". En la especie humana el intercambio genético ha sido lo usual, lo que aunado a la tendencia o necesidad de emigrar a otros ambientes ha contribuido fundamentalmente a la diferenciación iniciada hace 2-5 millones de años en el tronco común evolutivo de los antropoides que originó los géneros *Homo*, *Pango* y *Gorilla*.¹

Posibilidades de variación

En base a los 20 aminoácidos más comunes, las posibilidades de variación de las proteínas resultan en una magnitud superastronómica: más de 10^{100} , que sobrepasa el número probable de partículas existentes en el universo y esto sin considerar que el código genético no se utiliza en toda su posible versatilidad. Por otra parte, los estudios bioquímicos de isoenzimas en *Drosophila* y en el hombre² han señalado que por lo menos 30 por ciento

de los *locus* son polimórficos cuando se examinan sus productos electroforéticamente; si consideramos que no más de la cuarta parte de las substituciones en los aminoácidos resultan en diferencias de carga eléctrica neta, puede aceptarse sin mayores dificultades que todos los *locus* son polimórficos. No es de extrañar que la característica más constante de los fenómenos biológicos sea la variabilidad, resultante de la individualidad de los organismos que son su asiento.

¿Contradice la constante variabilidad el concepto fundamental de homeostasis del medio interno? No parece que así sea, ya que la operación homeostática vista finalistamente es útil para asegurar la operación de procesos vitales a "corto plazo" y si se la contempla en un sentido más amplio, muchas de las operaciones que adecúan la supervivencia al acontecer una variación en el ambiente o en el genoma, son de un carácter homeostático; v. gr., la transformación neoplásica considerada como una falla de la vigilancia inmune, tendrá su equivalente homeostático en la correcta operación en condiciones normales; el desarrollo de un ciclo metabólico alternativo al ocurrir una mutación que hace desaparecer un sistema enzimático es una respuesta homeostática ante el cambio de la individualidad previa al evento generador de variabilidad y la aparición de sistemas enzimáticos inductivos ante la estimulación de metabolitos no usuales conduce a la diversidad al través de una operación de índole homeostática que adecúa el proceso metabólico vital ante una situación nueva.

Mecanismos de cambio

Hasta hace poco menos de 10 años, se aceptaba que los mecanismos básicos eran:

1) la mutación que modifica el genoma, y 2) los cambios ambientales que por selección llevan al polimorfismo. En 1970 se aportaron evidencias directas^{3, 4} de que los virus pueden ser capaces de incorporar parte de sus genomas, en particular los virus oncogénicos con RNA, al DNA de la célula infectada, el cual a su vez sirve de modelo para sintetizar nuevas moléculas de RNA; el descubrimiento ha abierto numerosas posibilidades de transmisión de la información que podrían resumirse en las siguientes:

1. El flujo de la información no es sólo en el sentido DNA $\rightarrow$ RNA $\rightarrow$ proteínas, sino que puede ir de RNA $\rightarrow$ DNA $\rightarrow$ RNA $\rightarrow$ proteínas.

2. La información enclavada en el DNA puede explicar la transmisión a la progenie y la producción de nuevo RNA puede producir las condiciones necesarias para que una nueva célula pueda ser "informada" o "infectada".

3. Las células normales podrían contener actividad enzimática capaz de generar DNA a partir de RNA y en la transformación neoplásica se trataría de activar un gene sin expresión hasta que apareciera un estímulo adecuado, *v. gr.* las radiaciones ionizantes, un agente químico carcinogénico o un virus; en este último caso el virus sería capaz de incorporar su propia información.

4. Según la teoría del protovirus de Temin,⁵ en la diferenciación celular una parte del DNA serviría para sintetizar RNA, el que a su vez intervendría para dirigir la síntesis de un nuevo DNA, el cual podría incorporarse al doble hilo original del DNA, con lo cual se tendría un mecanismo de amplificación en la materia fundamental que almacena la información. La extensión de este concepto

a la inmunidad a través de la información para la formación de anticuerpos es un paso diferente pero no fundamentalmente distinto. En particular, durante el curso de la respuesta secundaria, el nuevo RNA formado que dirige la producción de los anticuerpos podría pasar a otras células o amplificar el genoma al través de la transcriptasa reversa.

En el terreno de la biología experimental, las manipulaciones dirigidas a propiciar un intercambio de material alogénico en épocas tempranas del desarrollo han sido la consecuencia del descubrimiento de las quimeras naturales por Owen⁶ en bovinos y la confirmación humana por los inmunohematólogos ingleses;⁷ una descripción de los mecanismos involucrados comprende a:

a) *Quimeras naturales y artificiales.* En todas ellas la introducción de un material intrínsecamente extraño en las épocas embrionarias o fetales conduce a un estado de tolerancia hacia ese componente alogénico o aun xenogénico con la consiguiente permanencia de un estado de quimerismo. La posibilidad de producir tolerancias se extiende actualmente a cualquier edad posterior a la fetal.⁸

b) *Parabiosis*, en cuyo estado dos individuos singénicos tienen circulaciones cruzadas; ha servido para el estudio de factores humores y celulares que pueden distinguir a los participantes parabiontes; de particular interés han sido las parabiosis heterocrónicas⁹ en las que se anastomosan dos animales con edades diferentes; los resultados indican que aumentan la esperanza de vida del parabionte de mayor edad. El mecanismo parece ser la protección por el parabionte joven de patología atribuible a la vejez como la resistencia a las infecciones y en otros

casos por factores relacionados a la vejez; tal es el caso de ratas Fisher¹⁰ en donde la parabiosis heterocrónica conduce a una velocidad aumentada en el recambio de colesterol del parabionte mayor que se traduce en un menor depósito del colesterol en los vasos y músculos.

c) *Alofenismo*. Mintz¹¹ ha podido fusionar huevos en la etapa de blastómero, previa desnudación de la zona pelúcida, y por la implantación posterior en una ratona pseudoembarazada por el coito con un ratón con los deferentes ligados, ha logrado el desarrollo de ese huevo doble en un útero subrogado que le sirve de incubadora. Esos animales, designados como alofénicos, tienen cuatro progenitores (dos por cada huevo), y en ellos el huevo de doble tamaño se reduce al tamaño natural de la especie en el curso del embarazo. Estos animales han resultado extraordinariamente interesantes para el estudio de la individualidad; así, es posible que un ratón alofénico sea viable a pesar de tener un genotipo letal; *v. gr.* el WW de ratones puede sobrevivir en compañía alofénica de un genotipo no letal.¹²

Los animales alofénicos, como era de esperarse, producen sus productos antígenicos característicos, son permanentemente tolerantes de las células de sus progenitores, no sufren la enfermedad por encanijamiento y muestran respuestas inmunitarias específicas a la introducción de material antigénico extraño; algunos de los animales incluyen hermafroditas, en vista de lo aleatorio en el apareamiento respecto a la constitución sexual cromosómica.¹³

Durante el proceso de reducción de tamaño del embrión doble, puede eliminarse uno de los dos genotipos originales,

sin que esto indique un rechazo inmunitario, ya que pueden desecharse genotipos que son inmunogenéticamente idénticos. Este proceso de posible selección explica que en los animales alofénicos pueda haber tres clases, los que se parecen a uno de los progenitores y los que resultan una mezcla de los dos huevos; en esta categoría, las células de las dos procedencias no se encuentran distribuidas al azar en los tejidos, sino que están dispuestas de acuerdo a órdenes bien definidos; el análisis de tales distribuciones ha demostrado el origen global de diversas clases de células, entre otras los melanocitos.

El estado de tolerancia producido por el alofenismo debe, según Mintz, denominarse intrínseca en lugar de adquirida; parece razonable aceptarlo, ya que la asociación de huevos genéticamente diferentes en H-2 (el antígeno determinante del rechazo o aceptación alogénica) en una etapa previa a la diferenciación, impide el que *a posteriori* tales células diferentes puedan ser consideradas como extrañas entre ellas mismas. La falta de tolerancia en los alofénicos que eliminaron un genotipo (después de la fusión de los blastómeros) pero que poseían ambos hasta la etapa de blastocisto, señala que la fase de adquisición de la individualidad inmunológica no ocurre en esa etapa embrionaria sino hasta después del estadio de blastocisto. Estudios recientes han demostrado que la falta de reactividad inmunitaria entre las células histoincompatibles se debe a la presencia de un factor sérico,¹⁴ probablemente una inmunoglobulina no fijadora de complemento, que inhibe la reacción de rechazo en una prueba de cultivo mixto de linfocitos, pero no interfiere con la acción de mitógenos como la fitohemoaglutinina, ni la

respuesta de las células progenitoras a una tercera línea celular histoincompatible; la reactividad de esa Ig está dirigida contra el antígeno H-2.

d) *Fusiones celulares en cultivos de tejidos*. Se pueden asociar de manera permanente líneas celulares cultivadas *in vitro* con el resultado de nuevas características genéticas que conducen a una individualidad que comparte algunas propiedades con las células iniciales; se pueden fusionar células de estirpes animales diferentes, *v. gr.* células de rata con células de pollo con lo que la resultante exhibe características de ambas "progenitoras".

La individualidad biológica, concebida como la condición en la que se exprese y conserve una serie de características con capacidad en algunas líneas de operar el fenómeno de la inhibición alogénica o sea su inhibición o destrucción en ausencia de anticuerpos o participación de otro sistema inmunitario,¹⁵ debe ampliarse por lo menos en cuanto al tiempo de su integración, a las posibilidades del alofemismo.

Por otra parte, ocurren cambios en la composición antigénica en condiciones que pueden parecer menos innovadoras, pero que conducen a diversidad cuyas consecuencias en algunas infecciones son las responsables de la cronicidad de la agresión y en otras de la muerte del organismo afectado; algunos de esos ejemplos son:

a) *Variación antigénica*: ha sido descrita en las infecciones por *Borrelia*¹⁶ y en las tripanosomiasis africanas; en ambos casos los microbios después de la invasión inicial y probablemente por la acción de los anticuerpos, desaparecen y la infección parece controlada; sin embargo, aparece

un nuevo antígeno que torna ineficaz al anticuerpo producido ante el primer estímulo antigénico y después de que se genera el segundo anticuerpo, vuelven a disminuir o desaparecen los microbios, pero se repite la operación de neoantigenicidad, hasta que la capacidad de respuesta inmunitaria no se realiza a la velocidad de la variación antigénica y el animal o el enfermo sucumben ante la agresión no controlada por los anticuerpos.

b) *Neoantígenos asociados con neoplasias*. La transformación neoplásica implica en muchos casos la aparición de nuevos antígenos que el organismo, asiente de esta transformación, no reconoce como propios y procede a eliminar a través de la inmunidad mediada por células (vigilancia inmune); el desarrollo y disseminación de la neoplasia se consideran como fallas de este mecanismo inmunitario homeostático. La posibilidad de variación antigénica neoplásica es prácticamente ilimitada ya que en el caso de las neoplasias inducidas por la aplicación tópica de un agente carcinogénico como el metilcolantreno en los ratones, la composición antigénica es diferente en todas las neoplasias inducidas en ratones de la misma cepa genética pura.¹⁷

La aparición de antígenos presentes en la etapa fetal o embrionaria se ha probado en algunos carcinomas como el hepatoma¹⁸ o el cáncer de colon;¹⁹ en estas condiciones no se trata de antígenos nuevos sino de la desrepresión del segmento de DNA que ya posee la información y que al nacimiento o en las etapas terminales del periodo fetal cesó de funcionar por la represión del gene estructural correspondiente. Queda por establecer si los virus oncogénicos pudieran integrar parte

del DNA producido a partir de su RNA al genoma de la célula infectada y que esa información no fuera expresada de inmediato sino guardada y transmitida a los descendientes en los que un estímulo posterior hiciera posible su manifestación y condujera a la neoplasia. Las características genéticas y hereditarias en el cáncer pudieran de esta manera tener una explicación alternativa o complementaria a la idea de que la histocompatibilidad juega un papel importante en la predisposición del individuo a la transformación neoplásica.

La proposición original de Thomas en 1959²⁰ de que existe "un requerimiento universal de los organismos multicelulares para preservar la uniformidad de los tipos celulares" y que "el fenómeno de rechazo de los homoinjertos viene a representar un mecanismo primario de la defensa natural contra la neoplasia", conserva toda su vigencia de expresión homeostática en relación a la neoantigenicidad; parece como si lo único que se necesita es extender la operación del concepto a otros terrenos de la patología y agregar los conocimientos de la involución del sistema linfóide al avanzar en edad o sus alteraciones por medicamentos tales como los corticosteroides, los anti-metabolitos, las radiaciones ionizantes o las drogas alquilantes.

c) *Envejecimiento*. La proposición de Walford²¹ de que el envejecimiento es la resultante de una mutación somática que modifica los antígenos de las células con el consiguiente desconocimiento inmunitario y la lesión que lleva al deterioro senil, tiene apoyo experimental en dos trabajos. Karaev²² aporta evidencia de que los tejidos de los animales viejos contienen antígenos que no están presen-

tes en los jóvenes. El trabajo consistió en estudiar la composición antigénica de la sangre, del bazo y del hígado de vacas jóvenes (3-5 años) y viejas (10 años) mediante la estimulación antigénica a los cobayos. Los animales estimulados con los antígenos de cada grupo de vacas fueron desensibilizados con los antígenos del otro grupo y dos horas después fueron inyectados con el antígeno que sirvió para la estimulación antigénica inicial. Los cobayos que fueron inmunizados con antígenos de animales viejos y posteriormente se desensibilizaron con antígenos de animales jóvenes desarrollaron choque anafiláctico al administrárseles el antígeno homólogo, en tanto que los animales sensibilizados con tejidos de vacas jóvenes, después de la desensibilización no desarrollaron choque anafiláctico al recibir el extracto del tejido homólogo. La observación ha sido extendida por el mismo autor a las ratas y en caso de ser confirmada, sería prueba de que los tejidos de los animales viejos contienen antígenos no presentes en los jóvenes. El origen de los neoantígenos podría ser endógeno o adquirido durante el crecimiento y desarrollo o en la vida adulta.

Los trabajos de Seifert²³ señalan que ocurre un empobrecimiento de la potencia antigénica de muchos tejidos desde los 10 años de edad y conservación de la tendencia decreciente al aumentar la edad. Los órganos más afectados son el sistema nervioso central, los riñones, el bazo y la médula ósea; el corazón, la tiroides, la próstata y los testículos ocupan una situación intermedia y los músculos son los menos afectados. El empobrecimiento antigénico y la aparición de neoantígenos está acorde con la observación de que el material amiloide está constituido por

inmunoglobulinas incompletas; los trabajos de Osserman²⁴ han demostrado que las fibrillas de amiloide derivan de las regiones variables de las cadenas ligeras y en particular de la región variable de las cadenas ligeras tipo lambda. Ya sea que su origen radique en la digestión de complejos antígeno-anticuerpo, o que procedan de un exceso de producción de cadenas ligeras o por borramiento de un segmento de la cadena ligera o de una síntesis por separado de las cadenas pesadas y ligeras, el resultado es la aparición de una nueva especie de proteína cuyas características antigénicas van a influir en la individualidad a dos niveles: el primero, la inoperancia funcional de los anticuerpos que sufren esa transformación y el segundo la transformación molecular que implica la generación de un neoantígeno. No parece casual que la amiloidosis se asocie con neoplasias del tejido linfóide, que aparezca en edades avanzadas o en condiciones de exagerada y prolongada estimulación antigénica.²⁵

El envejecimiento sería según Walford un proceso patológico producido por la modificación de la individualidad al nivel de histocompatibilidad que originaría un estado de autoinmunidad moderado pero prolongado. La evidencia en apoyo de esa tesis es la siguiente:

1. La parabiosis de ratones jóvenes con viejos entre los que exista histoincompatibilidad se sigue de enfermedades propias de la senectud en el parabionte joven,²⁶ *v. gr.* artritis, amiloidosis, neofrosclerosis, periarteritis y neoplasias.

2. El peso relativo del bazo aumenta con la edad para alcanzar un máximo entre los 50-65 años;²⁷ la observación puede tener relación con el aumento del índice esplénico en los ratones que sufren

una reacción de injerto contra el huésped.

3. Cuando en los humanos hay invasión de células linfoides maternas al producto ocurre la progeria,^{28, 29} que es una entidad compatible con el envejecimiento y cuyo mecanismo puede radicar en el ataque de células inmunocompetentes sobre un organismo inmaduro en sus defensas.

4. Con la edad avanzada se asocian enfermedades de autoinmunidad y alteraciones cromosómicas.³⁰

5. La manera más rápida de producir amiloidosis es la parabiosis de animales con diferencias en los antígenos de histocompatibilidad.

6. La desnutrición y la hipotermia en los animales poiquilotérmicos aumentan la esperanza de vida, probablemente por la hipofunción del sistema linfóide que tendría como consecuencia evitar un desgaste excesivo o "prematureo" de las células que tienen a su cargo la vigilancia inmune.³¹

La teoría de Walford y la variante de Burnet que asocia la participación de la mutación somática, dejan puntos importantes sin explicar, o aún más, en contradicción; *v. gr.*, si las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en las mujeres, la esperanza de vida, como reflejo del envejecimiento, debería ser menor que en los hombres y en la realidad ocurre lo contrario y lo que es más serio: los híbridos deberían vivir menos que los progenitores de línea genética pura, pero en la práctica la hibridación produce cepas más resistentes y longevas que las paternas. Parece evidente que ante la fluidez y transitoriedad, el concepto de individualidad queda como algo que es mucho más importante estudiar que intentar definir.

Competencia inmunológica e individualidad

La capacidad de reconocer entre lo propio y lo extraño aunada a la memoria de las experiencias anteriores y la propiedad de reaccionar específica y más rápidamente en los encuentros posteriores frente al mismo antígeno, constituyen las características primordiales de la competencia inmunológica; tales capacidades aparecieron en los peces y su existencia y operación normal son vitales en todos los vertebrados.

Las funciones de la competencia inmunológica están muy ligadas a la preservación de la individualidad, ya sea a través de los anticuerpos o de las reacciones celulares. La elevada incidencia de neoplasias en los estados de inmunodeficiencias, o la aparición de condiciones "autoinmunes" en esos enfermos expresa la importancia de la competencia inmunológica en el correcto funcionamiento del organismo y en su capacidad de controlar agresiones microbianas.

En los últimos 10 años se ha encontrado una relación muy estrecha entre los antígenos de histocompatibilidad y la capacidad para responder inmunitariamente ante determinada clase de estímulos antigénicos; se han identificado varios genes autosómicos dominantes que gobiernan la capacidad para iniciar respuestas inmunitarias ante antígenos bien definidos químicamente.³² Las investigaciones han sido posibles gracias a la existencia de cepas animales (ratones y cobayos) genéticamente puras y al empleo de antígenos perfectamente caracterizados desde el punto de vista químico (poliaminoácidos lineales o ramificados con estructuras 1- y d- y composición cuanti-

tativamente conocida respecto a los aminoácidos participantes), o bien antígenos débiles o antígenos fuertes usados en dosis que apenas llegan al umbral de inmunogenicidad.

En los ratones la capacidad de respuesta a los poliaminoácidos ramificados reside en un *locus* denominado Ir-1, en donde la presencia o ausencia de ciertos genes autosómicos dominantes decide la aparición o ausencia de respuestas inmunitarias tanto a nivel de inmunoglobulinas como de respuestas celulares.³³

Los genes responsables de la reactividad inmunogénica, aun cuando se localizan en un *locus* definido del cromosoma, constituyen un sistema que comprende un número grande de unidades que no llega a ser tan elevado como el número de especificidades observado en las inmunoglobulinas.

En el ratón el *locus* Ir-1 se encuentra en la región donde se localiza el antígeno de histocompatibilidad principal (H-2); en principio no se acepta como casual el que los genes que controlan la especificidad de las respuestas inmunitarias y los genes responsables de la especificidad individual se encuentren tan cercanos o contiguos en el mapa cromosómico. Se ha llegado a plantear que la asociación entre la histocompatibilidad y la capacidad de respuesta inmune sea una manifestación de cruce inmunológico entre los antígenos exógenos y los antígenos de histocompatibilidad; el que los híbridos F₁, de reactivos y no-reactivos sean capaces de responder señala claramente que a pesar de poseer todos los antígenos de los progenitores no hay interferencia para la respuesta inmunitaria.³⁴

Cuando los ratones son genéticamente no-reactivos, se les puede transformar en

reactores mediante la transferencia de células inmunocompetentes que poseen el gene Ir si el receptor ha sido previamente radiado para asegurar que la expresión del gene se lleve a cabo en las células que intervienen en la respuesta inmune.³⁵

Individualidad inmunológica y enfermedad

Las relaciones entre la presencia de determinados antígenos de histocompatibilidad y las enfermedades es un terreno que empieza a explorarse; algunos ejemplos pueden servir para ilustrar la información obtenida y las posibilidades de correlación. En el caso de los niños que padecen meningitis por *Hemophilus influenzae*,³⁶ se ha encontrado que ocurre una incidencia del doble, en relación a la población "normal", respecto a los antígenos HL-A 3, 11 y Te50; en efecto, llama la atención que si los anticuerpos confieren inmunidad *versus Hemophilus*, ¿por qué solamente una pequeña proporción padece la meningitis? Se piensa que si la infección meníngea deriva de la disseminación hematógena con partida en la faringe, deben existir características antigénicas tanto del huésped como del microbio agresor. La presencia de estructuras parecidas a los ribitol-fosfatos de *H. influenzae* en la faringe de los individuos que propician la invasión condicionaría una respuesta local deficiente; no se piensa en menor formación de anticuerpos ya que en los convalescientes se encuentran niveles de anticuerpos específicos a títulos elevados.

Otras investigaciones han sido dirigidas a establecer relaciones antigénicas entre los virus, las membranas celulares y la capacidad de fijación de los virus; cuando se emplean anticuerpos dirigidos

al HL-A2 y al HL-A7, se puede bloquear la fijación de los mixovirus pero no se impide la implantación de los virus de la poliomiелitis. Observaciones similares se han registrado con el virus de la influenza A y los antígenos del sistema MN.

En el terreno de las neoplasias, los pacientes con Hodgkin³⁷ han mostrado tener un exceso de HL-A5 y de HL-A1 y HL-A7. En los ratones se ha encontrado una relación definida entre la posesión de ciertos antígenos de histocompatibilidad y la susceptibilidad a los virus oncogénicos, como el virus de Gross ante el cual los ratones con el antígeno H12^b son resistentes a su infección, en tanto que los H-2^k son susceptibles. No hay indicación acerca de los mecanismos responsables salvo que el H-2 no es receptor del virus; la asociación del *locus* Ir-1 y el H-2 hace pensar si la susceptibilidad a la oncogénesis viral sea la consecuencia de no responder adecuadamente desde el punto de vista inmunológico al antígeno viral.³⁸

Maduración inmunológica y patológica

La competencia inmunológica se alcanza a tiempos variables según la especie animal y ésta a su vez influye en las manifestaciones patológicas de las agresiones microbianas; puede decirse que hay una verdadera modulación del efecto patógeno por parte del grado de competencia inmunológica.

En el hombre, *Treponema pallidum* no produce reacción inflamatoria antes del 50. mes de embarazo pero después del 60. mes se observa la clásica inflamación crónica caracterizada por infiltrados linfoplasmocitarios; la aparición de patología señala el tiempo cuando se tiene

la capacidad para reconocer a *T. pallidum* y la patogenicidad requiere que el huésped posea competencia inmunológica.³⁹ Queda por aclarar si antes del 50. mes de gestación existen condiciones de naturaleza antigénica o de histocompatibilidad que impidan la agresión o se trata de incapacidad para generar la reacción inflamatoria, requisito inicial para seguir adelante en la respuesta inmune.

La competencia inmunológica de los animales afecta de manera diferente la respuesta a diferentes agentes patógenos; así, en la infección viral que produce la "lengua azul" de los carneros, los fetos son sensibles sólo en la primera mitad de la gestación, durante la cual pueden desarrollar una encefalitis necrosante y retinopatía, en tanto que en la segunda mitad la agresión viral es controlada sin dejar secuelas; parece evidente que la patología de la infección en la fase inicial del embarazo obedece a la inmadurez de la respuesta inmunitaria.⁴⁰ En el caso de la coriomeningitis linfocítica, la infección en el ratón fetal, en el recién nacido o en el ratón adulto bajo tratamiento con agentes inmunosupresores, resulta en la proliferación del virus en el cerebro sin producir lesión alguna; sin embargo, cuando la infección se realiza en un animal inmuno-competente o cuando se restablece la competencia en el inmunodeficiente, el resultado es una infección fatal en la que la respuesta inmunitaria destruye al virus pero las células del tejido que lo albergan sufren consecuencias letales.⁴¹

Mimetismo antigénico y susceptibilidad

El material bioquímico utiliza en su formación un grupo de compuestos primarios que son los mismos, independientemente

de su complejidad estructural o su asiento filogénico, es así que los mismos aminoácidos, monosacáridos, ácidos grasos, bases púricas y pirimídicas intervienen en la biosíntesis de las proteínas, los polisacáridos, los lípidos y los ácidos nucleicos de todos los seres vivos. Las desviaciones y excepciones observadas no modifican fundamentalmente el planteamiento general. No es de extrañar que cuando se analizan inmunológicamente las estructuras antigénicas pertenecientes a organismos no relacionados o muy separados filogénicamente, se encuentren "antígenos comunes" o "cruzamientos inmunológicos" que son el reflejo del uso de la misma materia prima en su biosíntesis. La comunidad antigénica parcial entre el huésped y su posible agresor plantea la posibilidad de que esa pertenencia común influya en la susceptibilidad a la agresión. La línea de razonamiento más aceptada explica que la existencia de estructuras antigénicas comunes implica que el huésped invadido no podrá reconocer lo extraño del agente invasor y que la respuesta inmunitaria será menos eficiente y el microbio o parásito manifestarán virulencia.

Jenkin y Rowley^{42, 43} han encontrado que en el ratón, *Salmonella typhimurium* de la cepa C5 es 30 000 veces más virulenta que la cepa M206 de la misma bacteria; semejante diferencia se explica en la base a que la cepa virulenta y los ratones comparten un determinante antigénico que no existe en la cepa menos agresiva; el antígeno común condiciona una respuesta deficitaria de anticuerpos opsonizantes que se traduce por un tiempo y oportunidades de circulación mayores. Cuando los anticuerpos se absorben con tejidos de ratón (poseedores del determinante antigénico común) se

observa una desaparición del efecto protector; por el contrario la administración de gérmenes poco virulentos permite resistir a los ratones inmunizados, dosis 100-10 000 veces mayores de gérmenes virulentos que los ratones testigos no inmunizados, el efecto protector no se obtiene mediante la "inmunización" con gérmenes virulentos.

Simonsen, al inducir tolerancia en embriones de pavo a los eritrocitos de pollo, ha producido en los pavos adultos susceptibilidad al virus del sarcoma de Rous ante el cual los pavos normales son resistentes y los pollos son susceptibles. Se piensa que puede haber un mimetismo antigénico dado que el suero de pollos viejos puede conferir la susceptibilidad a los pollos jóvenes y que los glóbulos rojos de otras especies animales pueden producir el mismo efecto que los eritrocitos de pollo.

Un planteamiento opuesto, en cuanto a las consecuencias del mimetismo antigénico, ha sido propuesto por nuestro laboratorio en relación a la enteropatogenicidad de *Escherichia coli* en los niños recién nacidos.⁴⁴⁻⁴⁶ La hipótesis se funda en la observación de que el antígeno común descubierto por Kunin⁴⁷ en la familia *Enterobacteriaceae*, disminuye su contenido cuando aumenta la virulencia de los colibacilos evaluados mediante la asociación clínica de diarrea, la enteropatogenicidad en las asas ileales del conejo y el efecto letal sobre el embrión de pollo; la relación inversa se observa tanto en los colibacilos enteropatógenos como en los no enteropatógenos.

El hallazgo de que la mucosa intestinal de niños recién nacidos, que murieron antes de que se estableciera la flora intestinal, tiene un antígeno cuyos anticuerpos

aglutinan a *Escherichia coli* O14⁴⁸ que posee el contenido más elevado en el antígeno común, nos han hecho proponer que en el caso de los colibacilos la presencia de un antígeno común con la mucosa intestinal, impide o interfiere con la penetración de las bacterias a la mucosa, operación muy importante de la enteropatogenicidad. El que *E. coli* O14 sea el serotipo de colibacilo aislado con menor frecuencia en el material patológico de cultivo y que sea el germen más rico en el antígeno común, aporta evidencia indirecta en apoyo de la hipótesis.

En otros casos el mimetismo antigénico acarrea consecuencias nocivas para el huésped en su carácter de espectador al nivel de los órganos y tejidos donde se encuentra el microbio; tal ocurre en las lesiones de carditis reumática producidas por los estreptococos del grupo A en los cuales la presencia de algunos determinantes antigénicos comunes con el miocardio hace que los anticuerpos dirigidos contra el estreptococo puedan lesionar algunas estructuras del corazón.⁴⁹ Una situación similar es la hemólisis producida por algunos sueros antineumocócicos en virtud de la reactividad cruzada entre los eritrocitos humanos y los neumococos tipo XIV.⁵⁰

La proposición de Metchnikov de que el mecanismo celular que actúa como morfogenético en el período embrionario, como defensivo en los adultos y con carácter destructivo en la vejez es el mismo, adquiere actualmente el carácter de principio general de la biología. La información obtenida en los 70 años que han seguido a su enunciación ha servido para explicar algunos de los mecanismos que operan esos procesos. Trasciende que la generación de la individualidad al sobre-

ponerse a la homeostasis del momento, capacita a los seres vivos en su adecuación ecológica al través de la inmunidad que en un balance general ahorra episodios patológicos pero que al término de la edad en que se agota la capacidad de reproducir la especie, conduce al envejecimiento, la neoplasia e indirectamente a la muerte.

REFERENCIAS

1. Sarich, V. M., y Wilson, A. C.: *Immunological time scale for hominid evolution*. Science. 158:1204, 1967.
2. Giblett, E. R.: *Genetic markers in human blood*. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1969.
3. Temin, H. M., y Mizutani, S.: *RNA-dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus*. Nature. 226:1211, 1970.
4. Baltimore, D.: *Viral RNA-dependent DNA polymerase*. Nature. 226:1209, 1970.
5. Temin, H. M.: *The provirus hypothesis: speculations on the significance of RNA-directed DNA synthesis for normal development and for carcinogenesis*. J. Nat. Cancer. Inst. 46:3, 1971.
6. Owen, R. D.: *Immunogenetic consequence of vascular anastomoses between bovine twins*. Science. 102:400, 1945.
7. Dunsford, I.: *A human blood-group chimera*. Brit. Med. J. 2:81, 1953.
8. Weigle, W. O.: *Natural and acquired immunologic unresponsiveness*. Cleveland, The World Publishing Co., 1967.
9. Ludwig, F. C., y Elashoff, R. M.: *Mortality in syngeneic rat parabionts of different chronological age*. Trans. N. Y. Acad. Sci. 34: 582, 1972.
10. Hruza, Z.: *Increase of cholesterol turnover of old rats connected by parabiosis with young rats*. Exp. Geront. 6:103, 1971.
11. Mintz, B.: *Genetic mosaicism in adult mice of quadruparental lineage*. Science. 148:1232, 1965.
12. Mintz, B.: *Gene control of mammalian pigmentary differentiation. I. Clonal origin of melanocytes*. Proc. Nat. Acad. Sci. 58:344, 1967.
13. Mintz, B., y Silvers, W. K.: *Intrinsic immunological tolerance in allophenic mice*. Science. 158:1484, 1967.
14. Phillips, S. M.; Martin, W. J.; Shaw, A. R., y Weigmann, T. G.: *Serum-mediated immunological non-reactivity between histoincompatible cells in tetraparental mice*. Nature. 234:146, 1971.
15. Burnet, F. M.: *Immunological aspects of malignant disease*. Lancet. 1:1171, 1967.
16. Schuhardt, V. T., y Wilkerson, M.: *Relapse phenomena in rats infected with single spirochetes Borrelia recurrentis var. turicatae*. J. Bact. 62:215, 1951.
17. Mathé, G.; Amiel, J. L., y Doré, J. F.: *Les néoantigènes des cellules cancéreuses et leurs significations*. Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol. 13:937, 1968.
18. Abelev, G. I.: *Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: review of experimental and clinical data*. Cancer Res. 28:1344, 1968.
19. Hollinshed, A.; Glew, D.; Bunnag, B.; Gold, P., y Herberman, R.: *Skin reactive soluble antigen from intestinal cancer-cell-membranes and relationship to carcinoembryonic antigens*. Lancet. 1:1191, 1970.
20. Thomas, L.: *Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states*. Nueva York, Hoeber Harper Book, 1959, p. 530.
21. Walford, R. L.: *The immunologic theory of aging*. Baltimore, Williams & Wilkins Co., 1969.
22. Karaev, V. A.: *On the age-induced antigenic peculiarities of tissues in old animals*. En: *Aging and immunological phenomena*. J. Geront. 22:92, 1967.
23. Seifert, H.: *Der Verlust organspezifischer Antigene im Laufe des menschlichen Lebens*. Z. Immunforsch. 117:164, 1959.
24. Osserman, E. F.: *The plasmocytic dyscrasias*. Amer. J. Med. 31:671, 1961.
25. Glenner, G. G.; Ein, D., y Terry, W. D.: *The immunoglobulin origin of amyloid*. Amer. J. Med. 52:141, 1972.
26. Mackay, I. R., y Burnet, F. M.: *Autoimmune diseases, pathogenesis, chemistry and therapy*. Springfield, Charles C Thomas, 1963.
27. Simonsen, M.: *Graft versus host reactions. Their natural history and applicability as tools of research*. Prog. Allergy. 6:349, 1962.
28. Gilford, H.: *Progeria: a form of senilism*. Practitioner. 73:188, 1904.
29. Gabr, M.; Hashem, N., y Hashem, M.: *Progeria, pathologic study*. J. Pediatr. 57:70, 1960.
30. Crowley, C., y Curtis, H. J.: *The development of somatic mutations in mice with age*. Proc. Nat. Acad. Sci. 49:626, 1963.
31. McCay, C. M.; Crowell, F. M., y Maynard, L. A.: *The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size*. J. Nutr. 10:63, 1935.
32. Pinchuk, P., y Maurer, P. H.: *Genetic control of aspects of the immune response. En: Regulation of the antibody response*. Cinader, B. (Ed.). Springfield, Charles C Thomas, 1968.
33. McDevitt, H. O., y Benacerraf, B.: *Genetic control of specific immune responses*. En: *Advances in immunology*. Nueva York. Academic Press. 1969, Vol. 11. p. 31.
34. Benacerraf, B., y McDevitt, H. O.: *Histo-compatibility-linked immune responses genes*. Science. 175:273, 1972.

35. McDevitt, H. O.: *XI Congreso Internacional de Bioquímica. Simposio 10.2. Biosynthesis of immunoglobulin: immunogenetics*. Interla-ken, 1970, p. 302.
36. Whisnant, J. K.; Mann, D. L.; Rogentine, G. N., y Robbins, J. B.: *Human cells-surface structures related to Haemophilus influenzae type B disease*. Lancet. 2:895, 1971.
37. Falk, J., y Osoba, D.: *HL-A antigens and survival in Hodgkin's disease*. Lancet. 2: 1118, 1971.
38. *Biological significance of histocompatibility antigens*. Fed. Proc. 31:1087, 1972.
39. Sterzl, J., y Silverstein, A. M.: *Developmental aspects of immunity*. En: *Advances in immunology*. Nueva York, Academic Press. 1967, Vol. 6. p. 337.
40. Silverstein, A. M.: *Immunological maturation in the foetus: modulation of the pathogenesis of congenital infectious diseases*. En: *Ontogeny of acquired immunity*. Amsterdam, Elsevier, 1972, p. 17.
41. Hotchin, J.: *Tolerance to lymphocytic choriomeningitis virus*. En: *Immunological tolerance to microbial antigens*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 181:159, 1971.
42. Jenkin, C. R.: *Heterophile antigens and their significance in the host-parasite relationship*. En: *Advances in immunology*. Nueva York, Academic Press. 1963, Vol. 3, p. 351.
43. Rowley, D.: *Endotoxins and bacterial virulence*. J. Infect. Dis. 123:317, 1971.
44. Carrillo, J.; Hashimoto, B., y Kumate, J.: *Content of heterogenetic antigen in E. coli and diarrhea of newborn infants*. J. Infect. Dis. 116:285, 1966.
45. Hashimoto, B.; Kumate, J.; Carrillo, J., y Alvarez de los Cobos, J.: *El contenido de antígeno heterogénico como índice de enteropatogenicidad en E. coli*. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.). 25:345, 1968.
46. Kumate, J.; Cravioto, J.; Hashimoto, B.; Vega, L., y Carrillo, J.: *Content of common antigen of E. coli and diarrhea of newborns and infants in a Mexican pre-industrial community*. Ann. Acad. Sci. 176:350, 1971.
47. Kunin, C. M.; Beard, M. V., y Halmagyi, N. E.: *Evidence for a common haptén associated with endotoxin fractions of E. coli and other enterobacteriaceae*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111:160, 1962.
48. Carrillo, J., y Kumate, J.: *Observaciones no publicadas*.
49. Zabriskie, J. B.: *Mimetic relationships between group A streptococci and mammalian tissues*. En: *Advances in immunology*. Nueva York, Academic Press. 1967, Vol. 7, p. 147.
50. Dumonde, D. C.: *Tissue-specific antigens*. En: *Advances in immunology*. Nueva York, Academic Press. 1966, Vol. 5, p. 245.

Observando su pecho el año de 1855, con motivo de uno de los accesos de catarro pulmonar, llamó mi atención el abultamiento que tomaba el hueco supra-clavicular derecho á cada golpe de tos: observando con cuidado, advertí que no solo el esfuerzo de la tos, sino cualquier otro violento, y en especial un pugido prolongado, llenaba aquel hueco, abovedándole como si fuera insuflado por el interior del pecho: esa especie de ampolla se apagaba lentamente luego que cesaba el esfuerzo que la producía, y era fácil de acelerar su desaparicion oprimiendo sobre ella con los dedos, en cuya maniobra se palpaba una especie de crepitacion semejante á la que da el enfisema: esa misma sensación se obtenia en el momento de formarse el tumor, al pujar por ejemplo, y en uno y otro acto, que ningun dolor causaban, era fácil de percibir que un cuerpo suave salia del pecho y entraba con cierta facilidad, por una abertura en forma de glotis que se sentia tras la clavícula, encima de la primera costilla, y que me parecia formada por la separación de los escalenos. (Jiménez, M. F.: *Hernias del pulmón*. GAC. MÉD. MÉX. 5:209, 1870.)