

## La inmunología en su siglo Conferencia "Miguel F. Jiménez", 1996

Roberto R. Kretschmer<sup>1</sup>

No ofendo a nadie si sumo mi opinión a la de los que consideraron Miguel F. Jiménez el iniciador de la medicina científica moderna en México, y por ello me honra mucho la designación de la Academia Nacional de Medicina para presentar este año la conferencia que lleva su nombre. El primer reto de esta distinción fue la elección del tema. La lectura de varias conferencias Miguel F. Jiménez anteriores me animaron a intitularla, no: "El Siglo de la Inmunología" – lo que hubiera sido una pretensión irreverente hacia la Biología y la Genética moleculares, con las que está cada vez más emparentada, o inclusive hacia la Neurofisiología, con la que desde hace algunos años sostiene un curioso flirteo – sino: "La **Inmunología** en su Siglo" – porque en verdad que ha sido un siglo excepcional para esta rama de la ciencia.

Obviamente no pretendo hacer un análisis histórico exhaustivo. Sería imposible en este corto espacio. En su lugar voy a intentar presentarles – con algún subjetivismo que espero me perdonen – un ejemplo de progreso científico que se ciñe bastante al modelo propuesto por Thomas Kuhn en su conocido libro "La Estructura de las Revoluciones Científicas". Para Kuhn la ciencia avanza, no solo pero si fundamentalmente, por acumulo de pensamientos convergentes que van constituyendo y/o aumentando un paradigma – una creencia estable respecto a un determinado fenómeno natural – hasta que por el incremento de datos, ahora divergentes, el viejo paradigma deja de responder adecuadamente a las preguntas y tiene que ser abandonado y substituido por un paradigma nuevo, vigoroso y apropiado. Esto constituye una revolución científica y, en mi opinión, la Inmunología ha experimentado tres de ellas en los últimos 100 años (cuadro 1).

Cuadro 1. Cambios paradigmáticos de la Inmunología en el siglo XX

	1900	1950	1980
Paradigma viejo	inmunidad = pérdida	instrucción (templete)	un gen = un anticuerpo (células germinales)
Paradigma nuevo	inmunidad = adquisición  von Behring, Kitasato	selección (clonal)  Burnet, Medawar Fenner, Jeme	rearreglos genéticos (células somáticas)  Tonegawa

\* Académico titular

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Unidad de Inmunología, Hospital de Pediatría, Nivel 3, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ave. Cuauhtemoc 330, 06725 México, D.F.

El primer inmunólogo teórico para los occidentales - y no sé que piensan los chinos y los hindúes - fue Tuscidides, que en su libro "La Gran Guerra" escribiera, 400 años antes de Cristo y refiriéndose a la plaga (o peste) que azotó a Atenas: ".....los que habían sobrevivido a la enfermedad mostraron más compasión hacia los muertos y los enfermos, ya que la conocían bien y ahora se sentían seguros. Porque una segunda vez no la sufría nadie, al menos no como para morir de ella".

Durante los siguientes 2300 años el paradigma de la inmunidad fue que a consecuencia de una enfermedad el cuerpo se volvía inmune, porque perdía o se privaba de un nutriente esencial para una determinada miasma o microorganismo, precisamente porque esa miasma - o su *vacuna* - lo habría consumido y agotado en su primera - y obviamente no mortal - visita. Pasando por Jenner - recientemente celebrado en esta Academia - e inclusive por Louis Pasteur, padre de la Inmunología experimental, este paradigma no se modificaría mayormente. De hecho Pasteur le confiere su más respetable apoyo experimental *in vitro*, al señalar - correctamente - que los filtrados de medios de cultivo bacterianos son considerablemente más débiles para volver a cultivar bacterias - si no es que de plano inservibles - que los caldos vírgenes frescos. Curiosamente, esta observación podría

haber sido interpretada también de manera completamente diferente (i.e. aparición de productos tóxicos), pero Pasteur no lo hizo.

El paradigma en cuestión no fue malo. De hecho fue capaz de explicarse satisfactoriamente, el origen, la especificidad y la variable duración de la inmunidad en distintas enfermedades. Pero lo hizo mientras la Inmunología todavía no era ciencia. Solo el famoso Hermann Boerhaave de Leyden escribiría casualmente en su libro "Praxis Médica", editado en Londres en 1726, que los sobrevivientes de la viruela no se depletaban de algo, sino que adquirirían una virtud en su cuerpo, lo que impedía una subsecuente infección. Este sibilino comentario apenas llamó la atención general, pero si la de un furibundo anti-inoculador inglés, de nombre Legard Sparham, quien preguntara con visionario sarcasmo y macabro humor inglés: "¿..... entonces porque no transferir esta **virtud adquirida** transfundiendo sangre de enfermos venéreos a sujetos sanos, para que así puedan entregarse el amor impunemente?"

¡Sorpresas nos dá la vida..... ! 170 años después, en principio, precisamente eso harían Behring y Kitasato en Berlín (figura 1), al inventar la seroterapia y en consecuencia descubrir que la inmunidad era la adquisición de algo - que se puede transferir - y no la pérdida de algo, condi-



1. Siibasaburo Kitasato y Emil Behring. Los cuayos en 1892 gozaban de extraños privilegios en los laboratorios. Behring es el de incipiente calvicie.

Westphal O. *Immunology and the "Belle Epoque" in Berlin*. Proc. 7o. Int. Congr. of Immunology. Berlin 1989. Springer Vlg. Berlin

ción que obviamente **no** se puede transferir a un cuerpo sano. Ese algo pronto sería bautizado en alemán como **Antikörper** (i.e. anticuerpos), se dice que por Paul Ehrlich. La contundencia de la revolución paradigmática de Behring y Kitasato sigue siendo legendaria (cuadro I), pues con un experimento singular abrió de par en par la puerta a la Inmunología moderna, al proveer un sustrato concreto de estudio, que aunque de estructura química aún desconocida, al menos estaba ahí, expectante, en la sangre, en el suero.

Eran tiempos de gigantes: los ya citados Behring, Kitasato y desde luego también Pasteur, Metchnikoff, Koch, Bordet, Roux, Ehrlich, etc. Y como no, si cada año se descubría un nuevo agente causal de enfermedad, y ahora hasta con la promesa de curación eventual (cuadro II). Hasta coplas musicales alusivas se compusieron en la euforia (figura 2).

Cuadro II. Aislamiento de bacterias patógenas en humanos		
1879	Gonococo	Neisser
1880	Bacilo de la tifoidea	Eberth
1881	Estafilococo	Ogston
1882	Bacilo de la tuberculosis	Koch
	Bacilo de la fiebre glandular	Loefflery Schulz
1883	Vibrión cólico	Koch
1884	Bacilo difterico	Klebs y Loeffler
	Bacilo tetánico	Nicolaier
1886	Neumococo	Fraenkel
1887	Meningococo	Weichselbaum
	Micrococo ( Fiebre de Malta )	Bruce

El espíritu inicial de esta nueva ciencia fue claramente *inmunobiológico*. En 1900 Paul Ehrlich (figura 3) inclusive presenta ante la Royal Society de Londres su sorprendente *teoría* de las cadenas laterales, en la que los anticuerpos vienen siendo estructuras proteicas membranales **preformadas**, que al ser **seleccionadas** (no inducidas) por el antígeno, aumentan su síntesis vertiéndose su exceso en el suero. A nosotros ésto ahora nos parece fantástico y visionario. Con sus contemporáneos no prosperó. Nada menos que el mismo Landsteiner le daría la puntilla a esta teoría de



2. Las bacterias estaban tan de moda en 1892 que hasta coplas se compusieron en su honor  
Foto autor. 70. Congr. Int. Inmunología, Berlín 1989

Ehrlich, al señalar que es inconcebible que las células posean anticuerpos preformados contra sustancias totalmente sintéticas.

Tras este cubetazo de agua fría, los primeros inmunólogos se desbandan. A Behring lo hacen von y se dedica con éxito a los negocios, a Kitasato lo hacen barón y le ponen un instituto que aún funciona, Ehrlich se hace farmacólogo, Koch se va al Japón con su nueva y flamante esposa para huir del chisme berlinés, Bordet se dedica al complemento y se casa con la hermana de su colaborador Gengou, y Metchnikoff decide terminar su serie de intentos de suicidio para dedicarse a predicar las virtudes del yogurth y la limpieza intestinal. Para 1919 todos ellos (excepto los longevos Bordet y Kitasato) están muertos, pero también habrán recibido - excepto injustamente Kitasato - sendos premios Nobel en Medicina o Fisiología. Estos eventos, pero sobre todo la apabullante personalidad de Emil Fischer, y su rigurosa química orgánica de los carbohidratos, fuerzan a la naciente

Inmunología abandonara sus tónicas inmunobiológicas inicial, e irse por el sendero de la Inmunquímica, término acuñado por Svante Arrhenius en 1904. Y allí quedaría por 50 años, obsesionada con la especificidad de la reacción antígeno: anticuerpo, en leal, pero no sabemos si feliz matrimonio con la Microbiología. Poco dada a las especulaciones, la Inmunquímica es una ciencia espléndida, cada vez más perfecta, aunque por razón natural introvertida, centripeta y no expansiva. El inmunquímico es un serólogo, rodeado de series interminables de tubos de ensayo y diluciones, en fin un hombre de laboratorio. Sin embargo, gracias a la Inmunquímica, la Inmunología adquiere esa solidez y esa respetabilidad químicas que tan útiles le serían en sus aventuras inmunobiológicas medio siglo más tarde.



3. Paul Ehrlich  
Westphal O. *Immunology and the "Belle Epoque" in Berlin*.  
Proc. 70. Int. Congr. of Immunology, Berlin 1989. Springer Vlg.  
Berlin

En las filas de la Inmunquímica militarían hombres de la talla de Karl Landsteiner (figura 4), descubridor de los grupos sanguíneos ABO, que

abandonara las ruinas del imperio austrohúngaro después de la Primera Guerra Mundial para languidecer por un rato en un laboratorio de rutina en La Haya, hasta que Simon Flexner se lo lleva al Instituto Rockefeller en Nueva York. Allí, con colaboradores como Van der Scheer escribiría una de las epopeyas científicas del siglo XX, midiendo meticulosamente la especificidad de la reacción antígeno: anticuerpo a compuestos sintéticos con variaciones tan sutiles, que dispararían toda duda sobre la exquisita especificidad de las mismas, y que culminaría con un libro clásico, aún vigente a pesar de los años (figura 5). La Inmunquímica incluiría también en su centenario Michael Heidelberger cuyas finas curvas cuantitativas, como el mismo dijera: ".....liberarían de la tiranía de los títulos a la reacción antígeno: anticuerpo", y al inefable Elvin Kabat que definiría el tamaño del sitio reactivo de los anticuerpos, y que en 1939 descubriera con Tiselius en Suecia, que los anticuerpos séricos eran las proteínas de migración electroforética más lenta (a pH 8.4) convencionalmente llamadas por ello gamaglobulinas. A la pregunta de como es que los anticuerpos poseen tan sorprendente complementaridad con tantos posibles antígenos, los inmunquímicos - de la talla de Haurowitz, Breinl y Pauling - simplemente responden, desde 1930, que la máquina sintetizadora de proteínas - (desde luego aún desconocida (como desconocida era también entonces la contundente e inescapable relación ADN-proteína) ) - usa al antígeno como template y copia sus contornos en forma sartorial. Hace el anticuerpo que se necesita, cualquiera que se necesite y solamente el que se necesite. Así, toda duda del tamaño del repertorio de anticuerpos sale sobrando: la respuesta inmune es un sastre de primera, no una gran tienda de almacén con trajes de todas las tallas, colores y estilos colgados de la percha. Paradigma equivocado, pero estable en verdad, cobijado confortablemente en los conocimientos y la ignorancia del momento (cuadro I).

Pero la mesa está puesta para la segunda revolución paradigmática en la década de los 50'. En sus dos subsecuentes libros "The Production of Antibodies" (1941 y 1949) el virólogo australiano Frank Macfarlane Burnet se plantea cuatro dudas fundamentales (cuadro III) Curiosamente, la cuarta duda, se la resolverían, un tanto sereni-

# THE SPECIFICITY OF SEROLOGICAL REACTIONS

*Revised Edition*

BY  
KARL LANDSTEINER, M.D.

With a Chapter on Molecular Structure and  
Intermolecular Forces by  
LINUS PAULING

and with a Bibliography of Dr. Landsteiner's Works

and a New Preface by  
MERRILL W. CHASE  
The Rockefeller Institute

dipicamente, los inmuoquimicos Landsteiner y Chase, quienes en 1943 por medio de transferencias pasivas - igual que von Behring y Kitasato en su tiempo - demuestran la existencia de la inmunidad celular, que vendría a ser tan importante en el desarrollo del siguiente periodo de la Inmunología y que comienza con el segundo paradigma (cuadro I).

Los conspiradores principales de esta nueva revolución científica fueron sin duda un ramillete de personajes excepcionales: Burnet con sus recurrentes dudas de corte darwiniano; Medawar quien primero demostrara el carácter celular de la inmunidad de rechazo de los alotrasplantes y luego, seguramente impresionado por la curiosa cancelación de la respuesta inmune específica en las quimeras sanguíneas de vacas gemelas monoplacentarias descritas por Owen, y en los



4. Karl Landsteiner de niño, vistiendo uniforme de husar  
American Philosophical Soc., George Mackenzie's  
Collection Mazurndar, P.M.H. *Species and Specificity*.  
Cambridge Univ. Press. 1995

DOVER PUBLICATIONS, INC  
New York New York

5. El libro seminal de Karl Landsteiner  
Dover Publication. New York

ratos infectados *in utero* por el virus de la coriomeningitis, induce ahora experimentalmente un estado de tolerancia inmunológica adquirida, invadiendo espectacularmente el santuario fetal con alotrasplantes *in utero* (figura 6). El grupo más radicallo formaban Burnet, Medawar, Talmage, Fenner, Mackay y desde luego la fértil mente del danés Jerne (figura 7), quien en 1955 presentara una teoría de selección natural para la formación de anticuerpos, de espíritu francamente evolutivo y darwiniano. Se propone como nuevo paradigma (cuadro I) que el antígeno selecciona el correspondiente anticuerpo de entre un amplio repertorio pre-existente de anticuerpos y cuya especificidad por lo tanto se heredaría - supuestamente en forma mendeliana - y se almacenaría en clones celulares, término que Burnet introduce en 1959 en su libro "The Clonal Selection Theory of Antibody Formation."

Pero todo esto era, como ya se habrán dado cuenta, una teoría fascinante que aún pedía a gritos una demostración experimental. El marco teórico sin embargo comienza a reforzarse en forma impresionante con el nacimiento de la genética molecular del ADN por Watson y Crick en 1953. Resultaba ahora cada vez más difícil aceptar la teoría de los templete instructivistas, y por lo mismo cada vez más plausible la teoría de la selección clonal, con alguna que otra incómoda salvedad que veremos más adelante (i.e. el cupo

genético). De hecho, en 1964 la crema y nata de la Inmunología se reúne en Praga, en un concilio más que un congreso, y acepta en pleno el nuevo paradigma selectivo, con la excepción del gran Felix Haurowitz - que volvía a su bella ciudad natal - y el francés Alain Bussard, quienes hasta sus respectivas muertes permanecieron fieles a la teoría instructivista. Curioso, pero parece que solo a ellos les preocupó el problema de si habría suficiente lugar en el ADN nuclear para tanta información genética necesaria para *inter alia* sintetizar - conservadoramente hablando  $10^9$  diferentes anticuerpos. Una preocupación más que legítima, como veremos después. Recuerdo que supuestamente parafraseando a Talmage, entonces uno de los jóvenes turcos de la selección clonal, se solía decir: ".....claro que cabe..... y mucho más!" ¡Parece que no hay revolución sin jacobinos!

El arribo de la tan deseada y necesaria evidencia experimental para apuntalar el nuevo paradigma, fue comprensiblemente más lento y difícil aquí que en el caso del paradigma de von Behring y Kitasato donde ya vimos que bastó un solo, pero crucial experimento. Sin embargo los elegantes experimentos de producción de anticuerpos por células individuales, en sus dos variantes clásicas: la de Nossal y la de Jerne, nunca encontraron una sola célula capaz de sintetizar dos especificidades

### Cuadro III. Dudas recurrentes

¿Porqué la síntesis de anticuerpos persiste en ausencia del antígeno ?

¿ Porqué la re-exposición al antígeno genera una respuesta mas expedita y vigorosa ?

¿ Porqué la afinidad de los anticuerpos aumenta con el avance de la respuesta ?

¿ Porqué la inmunidad a veces no se debe a anticuerpos humorales ?

The Production of *Antibodies*  
Burnet (1941). Burnet y Fenner (1949)



6. Frank Macfarlane Burnet y Peter Medawar en amena charla. Peter Medawar media cerca de los dos metros. University of Wisconsin Library, Silverstein A M. A *History of Immunology*. Academic Press. New York 1990,

distintas. Esto como que dejaba mal parada a la teoría de instrucción por templete, y era muy compatible con la selección clonal. Incidentalmente - aunque sea un tanto a destiempo - fueron estos estudios los que también encontraron que las células productoras de anticuerpos, sin cambiar de especificidad (idiotipo), si solían hacer un *switch* de isotipo (IgM → IgG). Una vez más, meras serendipia.

Así, a mediados de este siglo la serena e introspectiva Inmunoquímica, con sus sueros, sus tubos de ensaye, sus interminables diluciones, su obsesión por la especificidad, e identificada - injustamente - con un paradigma en retirada, cede la escena a la nueva ciencia de la Inmunobiología, preñada de inmunidad celular y con un espíritu muy extrovertido, expansivo, proselitista y casi promiscuo, tocando y fertilizando aparentemente todo en el ámbito de la Biología. Ahora la obsesión sería con la regulación, y en lugar de tubos de

ensaye se usan ratones por doquier. ¿Qué no le han hecho los inmunólogos a estos animalitos? Los hemos obligado a apareamientos incestuosos para crear ratones enanos, obesos, grises, beige, desnudos y otras lindezas, y ahora les metemos o les sacamos genes a voluntad, para hacer ratones transgénicos y ratones knock-out (**KO**) respectivamente, para quién sabe que aviesos fines. En junio de este año la revista *Science* trae el reporte de un ratón KO capaz de hacer un solo anticuerpo. ¡O tempora, o mores!

La expansión inmunobiológica fue riquísima, creando de paso un nuevo lenguaje, rico por cierto en metáforas afines a conceptos del sistema nervioso central (i.e. respuesta, latencia, memoria, amnesia, etc. etc.). Se estudia a o - y la **filogenia** de la respuesta inmunológica, que resulta ser patrimonio exclusivo de los vertebrados. Las inmunodeficiencias primarias, verdaderos experimentos de la Naturaleza devienen en macabro preludio de la pesadilla a venir del SIDA. La autoinmunidad se vuelve ahora un parlamento coherente de fenómenos de desregulación, y el **daño** inmunológico perfila categorías muy estereotipadas (cuadro IV), entre ellas la de los anticuerpos penetrantes, descrita en México por Alarcón Segovia y su grupo. La trasplatación, travesura de cirujanos que de ilusión imposible pasa a lugar común en menos de una década, y de paso abre la caja de Pandora del **polimórfico** complejo mayor de la histocompatibilidad ( **CMH** ). Alojado en el cromosoma 6 humano ( **HLA** ), el CMH resulta sorprendentemente ser algo así como el estado mayor de la respuesta inmune. El grupo de Benacerraf hace el seminal hallazgo de que el CMH controla la respuesta inmune y Zinkernagel define el imperativo restrictivo de que el humilde antígeno (exógeno) sea presentado protocolariamente por una célula ad hoc (célula presentadora del antígeno) a las células inmunocompetentes, acompañadas de un complejo protocolo biológico que incluye glicoproteínas de clase II codificadas precisamente por el CMH. Esta comitiva se ha ido complicando cada vez más hasta llegar - por ahora - a un impresionante cortejo de chambelanes que se antoja ya totalmente bizantino, con el antígeno modestamente perdido entre tanto cortesano (figura 8). La **Inmunofarmacología** con sus adyuvantes, moduladores y supresores, y promesas



Niels Jerne  
Basel 17.VI.71  
L.

7. Niels Kaj Jerne  
Basel Institute of Immunology, Annual Report 1994, Basilea, Suiza.

rerapeuticas aun pendientes. Los **tumores** que ya estudiaran Snell y Gorer y ahora los esposos Klein en Suecia. La compleja **inmunidad secretora** con sus reglas tan especiales. La **tolerancia** redefinida, la **Neuroinmunología** y hasta la **Inmunopsiquiatría**, y qué decir de las **infecciones**, etc. etc. etc. A todos estos campos los hermana el común denominador de la **regulación inmunológica**, sus problemas y sus opciones de intervención.

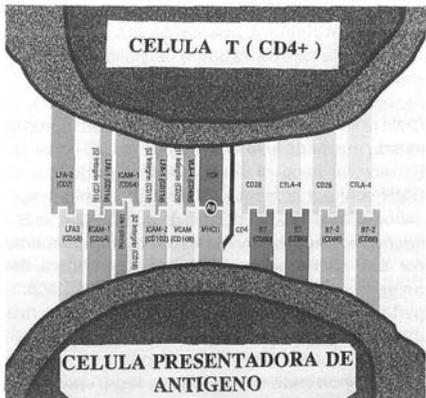
**Cuadro IV. Daño inmunológico (la útil y ampliada lista de Gell y Coombs)**

- anafilaxia
- citólisis
- complejos inmunes
- hipersensibilidad retardada
- anticuerpos estimulantes
- linfocitotoxicidad dependiente de anticuerpos
- anticuerpos penetrantes

La inmunoregulación que en los 70' ya se antojaba compleja e incluía elementos **que** a la postre resultarían espurios (i.e. células T supresoras), ahora se ha ido complicando en forma igualmente barroca - pero cierta - con el creciente repertorio de señales entre leucocitos-interleuquinas - (vamos en el número 17), para llegar a una pesadilla rococó, que se convierte en franca obscenidad - otra vez lamentablemente cierta - si incluimos el repertorio de moléculas reactivas en las membranas, los ya incontables **CD's**. Curiosamente, la palabra anticuerpo ya es de segundo orden en la jerga inmunológica actual, a lo más como fina técnica para identificar señales.

Algo de orden parece haberse logrado con la llamada **dicotomía Th1/Th2** de Mosmann y Romagnani, que prescribe una cierta predestinación para que la respuesta inmune en las infecciones y en otros fenómenos inmunológicos, derive predominantemente ya sea hacia Th1, depositaria de la inmunidad celular, hipersensibilidad retardada, fagocitosis y de un repertorio preciso de citocinas (IL2, INF $\gamma$ , GM-CSF, TNF  $\alpha, \beta$ ) o bien hacia Th2 con su proclividad hacia respuestas humorales, eosinofilia, alergia y su propio y peculiar repertorio de citocinas (IL4, 5, 6, 9, 10, 13, GM-CSF, TNF- $\alpha$ ). Este concepto de respuestas tan precisamente dicotomizadas y sus consecuencias, está dominando crecientemente la escena de la inmunidad de las infecciones, los trasplantes, la autoinmunidad y el daño inmunológico.

En la misma época dorada de los 60' ocurren otros descubrimientos cruciales (cuadro V): la anatomía funcional de las fascinantes **inmunoglobulinas (Ac)**, y el fin de la humillante ignorancia que prevalecía acerca de los **linfocitos**, el **timo** y la **bolsa de Fabricio**. Sin embargo, como no se trata de cambios estrictamente paradigmáticos, sino de disipación de crasa ignorancia, no se incluyen mayormente en esta presentación. Se citan tan solo como prueba de que la ciencia no sólo avanza por espasmos paradigmáticos a lo Kuhn, sino que la serendipia, el error y la suerte también juegan un papel importante, como en el famoso caso de Glick y Chang y el descubrimiento meramente casual de la función de la bolsa de Fabricio.



8 Presentación del antígeno (Ag) a una célula inmunocompetente. En este extraño ritual biológico intervienen además del antígeno otras 25 (!) moléculas

Cuadro V. Cambios claves (noparadigmáticos) de la inmunología en el siglo XX

1960			
Concepto viejo	Ac = proteína globular simétrica	linfocito = misterio humillante	timo y bolsa de Fabricio = misterios
Concepto nuevo	Ac = proteína polar <b>asimétrica</b> (e inteligente)	linfocito = <b>inmunocélula</b> (T, B)	timo y bolsa de Fabricio = órganos centrales de la inmunidad
	<i>Porter</i> Edelman	<i>Florey</i> Medawar Gowans <i>Mitchison</i>	Miller Glick, Chang
Ac = anticuerpo			

Esto nos lleva al tercer y último golpe paradigmático (cuadro I). En los años 30', huyendo de la Austria anexada, el notable físico-teórico y premio Nobel en 1933, Erwin Schrodinger (figura 9), emigra de Graz a Dublín invitado por el presidente de Irlanda, Eamon de Valera. Schrodinger pertenece a esa extraña estirpe de físicos como Delbrück, Szillard y Perutz que incursionan en la Biología, no atendiendo a alguna invitación, sino por la convicción modernista de que solo la física y la química resolverán los enigmas de la vida. En 1944 Schrodinger dicta una conferencia en el Trinity College (Dublín) que se convierte luego en un librito intitulado "Que es Vida" y que habría de tener una enorme y controversial influencia en el pensamiento biológico del resto del siglo XX. Schrodinger sugiere que el material de la herencia podría almacenarse codificado en un cristal aperiódico y que el gene tendría un tamaño de **1000** átomos, cabiendo en un cubo de aproximadamente **300Å**. Para no pocos científicos, Pauling entre ellos, estas ideas más parecían haberse originado en alguno de los magníficos pubs irlandeses, que en un cerebro privilegiado, en tanto que para otros - Watson y Crick incluidos - fueron una verdadera revelación. El problema es dar cabida al cúmulo informativo de la herencia en un espacio químico preciso y de hecho reducido. El campanazo de Watson y Crick en 1953, con todo y su romance, es ya del dominio público y popular.



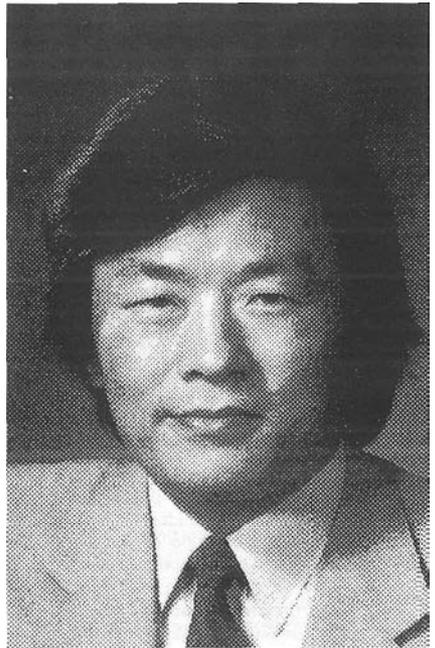
9 Erwin Schrodinger  
Cortesía Dr. Ruy Pérez Tamayo, México. D.F

Con estos datos se llegaría a concluir más adelante que el genoma humano no alberga más de 50 000 - 100 000 genes, no pocos de ellos redundantes. Considerando que el repertorio de anticuerpos en el humano es del orden de  $10^8$  -  $10^{11}$ , ahora *si* que tenemos un serio problema de espacio y acomodo. De poco nos sirve aquella mexicana solución de que todo cabe en un jarrito, sabiéndolo acomodar. ¡No se puede! Desde su tumba Haurowitz y Bussard parecerían sonreír.

Susumu Tonegawa (figura 10) y otros sin embargo, resolverán este paradigma en forma genial. Usando las flamantes técnicas de la Biología y la Genética moleculares acumuladas hasta entonces, demuestran elegantemente que la información genética necesaria para garantizar el vasto repertorio de anticuerpos, se va adquiriendo en forma sorprendente y hasta entonces insospechada. Simplificando esta historia, diré que en las células germinales bastan  $3 \times 10^2$  genes o segmentos génicos (V, J, D) de los anticuerpos, que se heredan - eso sí - en forma mendeliana en los cromosomas 2, 14 y 22. Luego, gracias primero a rearreglos y recombinaciones en las células somáticas el repertorio se expande a  $10^5$ , y después por hipermutación **somática** el mismo llega a  $10^{10}$  -  $10^{11}$ . Retírase el paradigma anterior-nunca tuvo una oportunidad cuantitativa por cierto - y hace su entrada un mecanismo de diversificación genética inusitado y de enorme trascendencia, inclusive fuera del ámbito de la Inmunología (cuadro I). Por cierto que algo parecido estudiaría Mark Davis para el receptor de células T, los anticuerpos celulares de antaño.

Así, con su gentil paciencia hemos visitado las tres revoluciones paradigmáticas ocurridas en la Inmunología de este siglo: los anticuerpos, la selección **clonal** y la **genética** de los anticuerpos. En el camino esta joven ciencia pero antigua observación empírica, ha cosechado en 17 ocasiones el premio Nobel en Medicina o Fisiología, concedido a un total de 28 personas (13 de ellas mencionadas en este escrito), entre ellas desde luego los protagonistas de los cambios paradigmático-que hemos reseñado (cuadro VI). Por cierto que Alfred Nobel cumple 100 años de muerto este año.

¿Y ahora que? ¿*Quo vadis* Inmunología? Algunos, quizás influenciados por el libro de Fukuyama (The End of **History** and the Last Man) piensan que resueltas las preguntas fundamentales de la respuesta inmune, la Inmunología tenderá a desaparecer, fusionarse, o integrarse al seno de la Biología y la Genética moleculares, graciosamente, como lo hiciera en su tiempo el ducado de Borgoña, que se hizo a un lado, pero no se salió de la Historia. ¿No estará ya ocurriendo esta fusión? Otros, como Charles Janeway jr proponen un nuevo golpe paradigmático, el de las dos señales, un paradigma que pretende quitar a la arcaica inmunidad natural su fama de vestigio de la evolución, y restituirle su importancia directriz so-



10. Susumu Tonegawa  
Gallagher, R.B. et al. *Inmunology. The making of a Modern Science*. Academic Press. New York 1995.

bre y por encima de la evolución más reciente **inmunidad adquirida**, la consentida de los inmunólogos en los últimos 100 años. Los lipopolisacáridos de los agentes infecciosos, tradicionalmente manejados por la inmunidad natural constituirían el agente clave que retrasa o evita la apop-

tosis o muerte natural programada que inexorablemente ocurre en las células inmunes cuando solo se exponen a antígenos acoplados a sustancias del CMH. A lo mejor, este nuevo paradigma debe madurar, como en su tiempo lo hiciera saludable y pacientemente el paradigma de la selección clonal, para verdaderamente constituirse en una revolución científica. ¡Ya veremos!

Para algunos de ustedes quizás todo esto no pareciera tener ni pies ni cabeza. Ojalá que el torso no haya estado tan mal (figura 11).

Cuadro VI. Premios Nobel (Inmunología)

1901	Emil von Behring	antitoxinas en suero
1905	Roberti Koch	inmunidad celular
1908	Elie Metchnikoff, Paul Ehrlich	fagocitosis antitoxinas (cadenas laterales)
1913	Charles Richet	anafilaxia
1919	Jules Bordet	complemento
1930	Karl Landsteiner	grupos sanguíneos
1950	Philip Hench, Edward Kendall Thaddeus Reichstein	corticoterapia
1951	Max Theiler	vacuna fiebre amarilla
1957	Daniel Bovet	antihistaminicos
1960	McFarlane Burnet. Peter Medawar	tolerancia adquirida
1972	Gerald Edelman, Rodney Porter	estructura de anticuerpos
1977	Rosalyn Yalow	radioinmunoensayo
1980	George Snell, Jean Dausset Baruj Benacerraf	CMH, genética de la respuesta inmune
1984	Georges Koehler Cesar Milstein Nils Jerne	anticuerpos monoclonales <b>inmunoregulación</b>
1987	Susumu Tonegawa	<b>genes de Ig</b>
1991	E. Donnall Thomas Joseph Murray	transplantes médula y riñón
1996	Rolf Zinkemagel Peter Doherty	restricción por el CMH



11. Estatua de *Hygieia*. Del timpano occidental del Partenón, Atenas (siglo IV A.C.) (Museo Británico. Londres) Foto del autor. 1964. Permiso de Fidias. Ictinos y Kalikrates ya no obtenible