



Inés Pepper

Aspectos históricos del desarrollo de la inmunología

2003 - Reservados todos los derechos

Permitido el uso sin fines comerciales

Inés Pepper

Aspectos históricos del desarrollo de la inmunología

La palabra inmunología proviene del latín “*immunitas*”, término aplicado en la época de los antiguos patricios romanos al concepto de “estar exento” de pagar impuestos.

En la actualidad este término tiene un significado similar, pero referido ya no a los impuestos sino con relación a las leyes y deberes ciudadanos. Algunas personas están exentas de ser sometidas a las mismas leyes que rigen la conducta de los demás ciudadanos. Así por ejemplo, un embajador goza de inmunidad diplomática, los miembros del poder legislativo no pueden ser juzgados a menos que se les someta a un proceso que les quite la inmunidad o fuero..... etc.

La palabra *immune* en el contexto biológico proviene del concepto de “estar exento de enfermedad”.

En la antigüedad existían grandes pestes que asolaban a la humanidad. Ya entonces se observó que algunos individuos, que sobrevivían a la enfermedad a pesar de haber sido contagiados, quedaban exentos o libres de padecer la misma enfermedad de nuevo. Este concepto fue descrito magistralmente por el griego Thucydides en la obra *La guerra del Peloponeso* refiriéndose a la plaga que devastó Atenas el año 480 a.c. Thucydides quien había enfermado y sobrevivido a la enfermedad, hizo observaciones interesantísimas acerca de los efectos de esta enfermedad en los individuos y en la sociedad. Así, describió el concepto de contagio

“ al inicio, los doctores eran incapaces de tratar la enfermedad debido a su ignorancia de métodos efectivos. De hecho, la mortalidad entre los doctores era la más alta de todas debido a que ellos estaban más frecuentemente en contacto con los enfermos”.

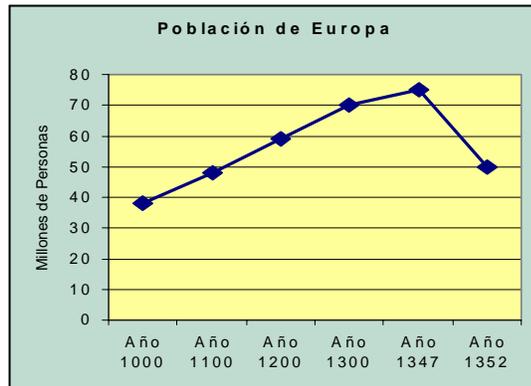
Posteriormente Thucydides se refiere a un tema que ha impactado siempre a los inmunólogos: la posible conexión entre estados psicológicos y la resistencia inmunológica a la enfermedad. Cito

“la cosa más terrible de todas era la desesperación en la que caía la gente cuando se daba cuenta que había contraído la plaga ya que ellos inmediatamente adoptaban una actitud de desesperanza y debido a eso perdían su poder de resistencia.”

Sin embargo la afirmación más importante en esta obra se refiere el concepto de inmunidad que fue reconocido por este autor hace más de dos mil quinientos años atrás:

“aún así, los que sentían más piedad por los enfermos y los moribundos eran aquellos que habían tenido la plaga y se habían recuperado. Ellos sabían como era estar enfermo y al

mismo tiempo se sentían seguros, ya que nadie contraía la enfermedad dos veces, si les llegaba a ocurrir, el segundo ataque nunca era fatal .”



La población de Europa se vio azotada por diversas plagas, entre ellas de la peste bubónica, transmitida por las pulgas que picaban a roedores contagiados y al hombre. Por ejemplo, entre 1347 y 1352 murieron 25 millones de personas por esta causa, cerca de un tercio de la población europea de esa época.

A lo largo de la historia encontramos diversas referencias a la secuencia “exposición → recuperación → inmunidad” especialmente en relación a enfermedades contagiosas.

Y es precisamente una de estas enfermedades, la viruela, la que dio origen a muchos conceptos actualmente vigentes en inmunología. La viruela surgió aparentemente hace miles de años, cuando el hombre, hasta entonces nómada, se asentó y se dedicó a la crianza de animales. Los primeros casos habrían provenido a raíz de un contagio con estos animales domésticos. Esta enfermedad existió en la India y China hace miles de años. Se supone que la viruela entró al mundo occidental por las invasiones de los moros o por los cruzados que volvían del Medio Oriente.



Una forma particularmente virulenta fue traída a América por los conquistadores muriendo una cantidad impresionante de indígenas. Hoy en día, gracias a los programas de vacunación promovidos por la O.M.S., esta enfermedad ha sido erradicada del mundo. En 1977 se diagnosticó el último paciente con viruela en Somalia.

Esta enfermedad, que causó estragos en todo el mundo, es provocada por un virus llamado variola o smallpox. Los síntomas se inician con fiebre, dolor de cabeza, malestar general (especialmente en las articulaciones) y cansancio. Después de una semana surgen alteraciones dermatológicas, con pústulas que pueden afectar a todo el cuerpo. Algunas de

estas pústulas convergen y forman grandes ampollas. Posteriormente se revientan, liberando líquido o bien pus y formándose costras. Si el paciente sobrevive, las costras caen y dejan feas cicatrices deformantes. El virus también puede atacar tejidos en el interior del organismo produciendo hemorragias internas y “vómitos negros”. Esta enfermedad no era tratable y producía hasta un 40% de mortalidad en las personas infectadas.

A lo largo de la historia hay diversas referencias de esta enfermedad y de su prevención. Los datos más antiguos apuntan a que en China se utilizaba la inhalación de costras provenientes de pacientes que habían sido molidas y convertidas en polvo, como método preventivo. Esta práctica se utilizó también en Turquía, en donde se inhalaba o se inoculaba material obtenido de las pústulas de los enfermos. Otra práctica era efectuar rasguños en la piel y depositar allí ese material. Los individuos así tratados solían presentar los síntomas iniciales de la enfermedad y recobrarse sin mayores incidentes. Otros en cambio, morían como resultado de este proceso. Los que sobrevivían, por lo general, no volvían a enfermar.

Este procedimiento preventivo fue captado y llevado a Inglaterra por Lady Mary Wortley Montagu. Esta señora de la aristocracia inglesa había contraído la enfermedad y se había salvado. A pesar de presentar cicatrices en el rostro y de haber perdido ambos párpados, era una persona de gran participación social y muy creativa. En 1717, se trasladó a Turquía, donde su esposo era embajador y allí conoció la costumbre de la inoculación preventiva.

Escribió a una amiga:

“ La viruela, tan fatal y generalizada entre nosotros, es inofensiva aquí debido a la invención del injerto que es el término que ellos le dan.....Soy lo suficientemente patriótica como para tomarme la molestia de llevar esta útil invención a Inglaterra ; y no deberé fallar en escribirle a algunos de nuestros doctores particularmente sobre ello....”

Más aún, Lady Montagu estaba tan convencida de la eficacia del método que solicitó que su hijo de seis años fuera tratado antes de dejar Constantinopla. Una vez en Inglaterra, y a raíz de un brote de viruela, Lady Montagu hizo tratar también a su hija. Debido al éxito observado, la familia real decidió someter a sus hijos al mismo procedimiento. ... sin embargo, para tener mejor información y seguridad, ordenaron que primero fueran inoculados seis prisioneros condenados a muerte obligándolos posteriormente a atender enfermos de viruela para observar si se contagiaban. Los prisioneros sobrevivieron y fueron posteriormente liberados. Sin embargo, aún dudosa, la familia hizo probar el método nuevamente, esta vez con un grupo de huérfanos del orfanato de St. James, con buenos resultados. Finalmente la familia real fué sometida al procedimiento, evento que fue ampliamente cubierto por la prensa generándose una polémica de proporciones con la Iglesia que se oponía a prevenir enfermedades “que son métodos que utiliza Dios para castigar a los pecadores o para poner a prueba la fé de las personas.” Hicieron notar que la inoculación era una herramienta del diablo y que quienes se sometieran a ella serían condenados. La práctica de la inoculación decayó alrededor de 1730, resurgiendo esporádicamente cuando había brotes de viruela.

El siguiente avance en el campo de la inmunización activa contra la viruela vino algunos años después. A fines del siglo 18, la gente se percató que los individuos que se habían expuesto al virus cowpox eran más resistentes al virus de la viruela humano

(smallpox). Actualmente sabemos que el Cowpox es causada por un virus vaccinia que es en un 95% igual al virus de la viruela humana. Su diferencia radica en no más de una docena de sus varios cientos de genes. En las vacas este virus produce erupciones y ampollas en las ubres las que desaparecen rápidamente y no provocan mayores problemas. La primera persona en investigar científicamente la relación entre cowpox y smallpox fue Edward Jenner en 1749. En mayo de 1796, Jenner, al igual que la familia real, no dudó en utilizar seres humanos sanos para demostrar sus teorías.

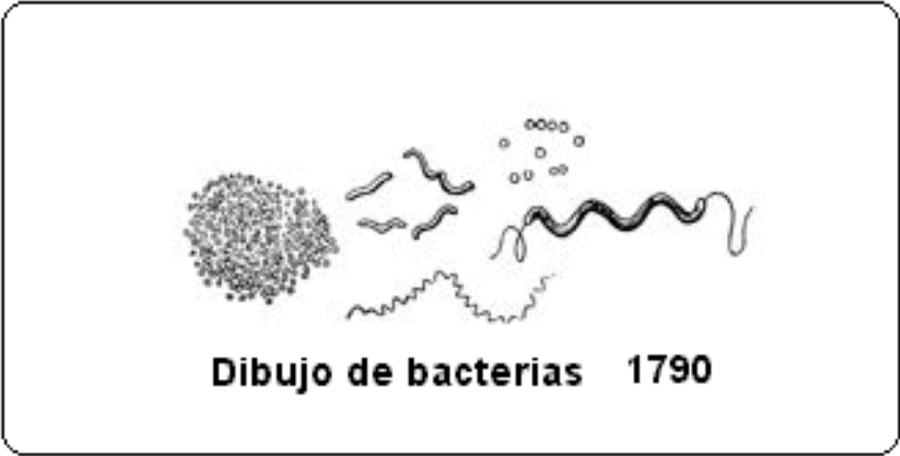
Tomó material de las pústulas de las manos de una mujer ordeñadora de vacas y lo aplicó a profundos rasguños que había efectuado en el antebrazo de un niño de 8 años de edad llamado Jimmy Phipps.



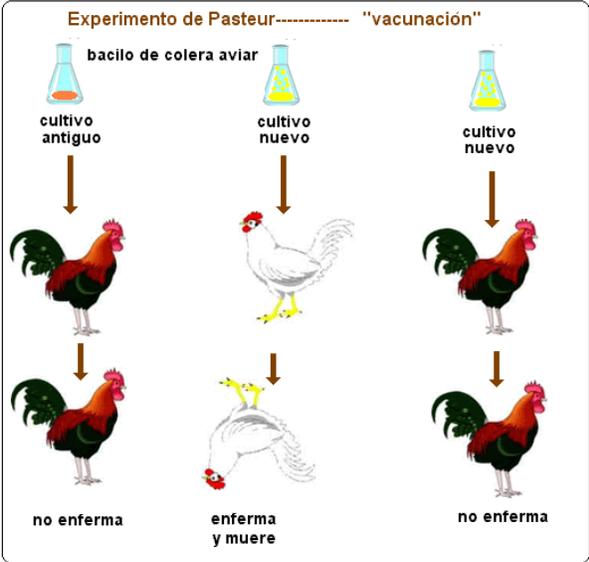
El niño desarrolló fiebre leve y diarrea pero no se observó lesiones en la piel. Siete semanas después, lo inoculó nuevamente, esta vez con materia extraída directamente de las pústulas de una mujer con viruela. Afortunadamente Jimmy no hizo enfermedad alguna, por lo que Jenner mandó publicar su trabajo en la Royal Society. Allí no se lo aceptaron de manera que tuvo que hacerlo imprimir y distribuir por su cuenta. Sin embargo, su método sólo fue aceptado de manera total muchos años después.

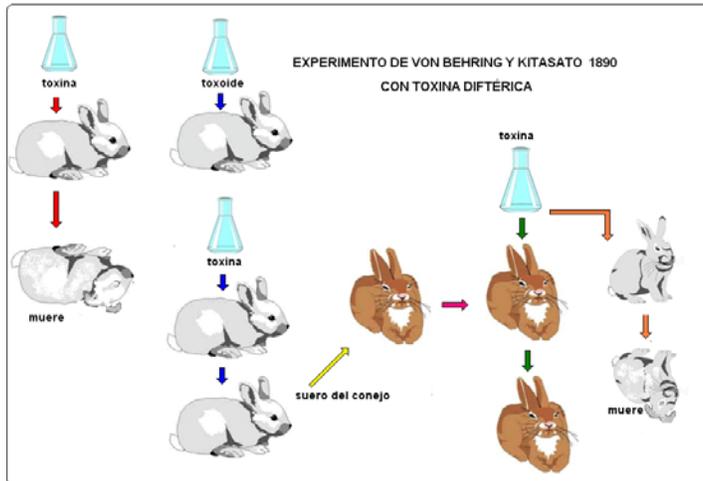
En 1802 el Parlamento inglés dió a Jenner un premio de 10.000 libras esterlinas y otras instituciones le rindieron honores. Sin embargo, el método de Jenner seguía siendo sólo eso, un método empírico carente de los conocimientos necesarios para su explicación científica. En esa época, aún no existía la evidencia de la existencia de microorganismos como agentes etiológicos de enfermedades infecciosas. Los resultados esperados surgieron de los trabajos de Louis Pasteur, a mediados del siglo 19 en Francia y de Robert Koch en Alemania.

Ambos lograron aislar al agente causal del antrax y de otras infecciones y Pasteur elaboró la “teoría del germen” donde establecía la existencia de microorganismos como agentes causales de infecciones.



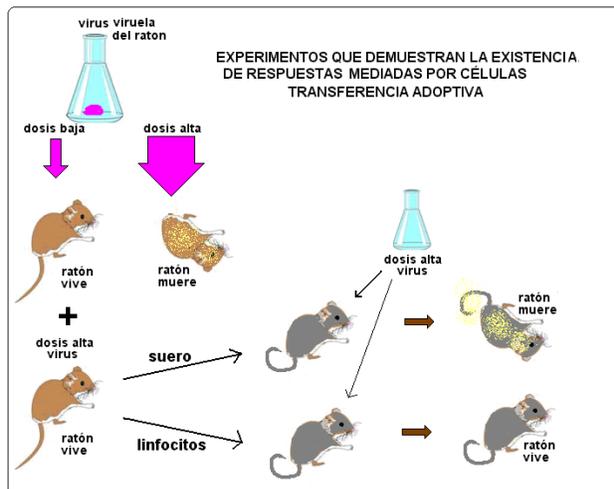
Luego, la teoría del germen descrita por estos autores se uniría a las experiencias de Jenner cuando Pasteur describió el siguiente experimento:





Este trabajo validó experimentalmente la experiencia de Jenner; Pasteur inventó la palabra “vacunación” en honor al científico inglés. Si bien aún no se entendía la base estructural de lo que se estaba observando, este estudio marcó un hito en la historia de la inmunología. La idea central que este experimento planteó, es que un animal previamente tratado con una forma no patógena de un microorganismo queda exento de padecer enfermedad ante un segundo o posterior contacto con el mismo patógeno. La pregunta que surgió entonces, es donde radica esa propiedad de conferir protección a un organismo vivo frente a la invasión de microorganismos. La respuesta surgió cuando von Behring y Kitasato demostraron que la propiedad de inducir inmunidad a un animal mediante la vacunación, radicaba en el suero de los animales y describieron las antitoxinas (que hoy sabemos, corresponden a anticuerpos) .

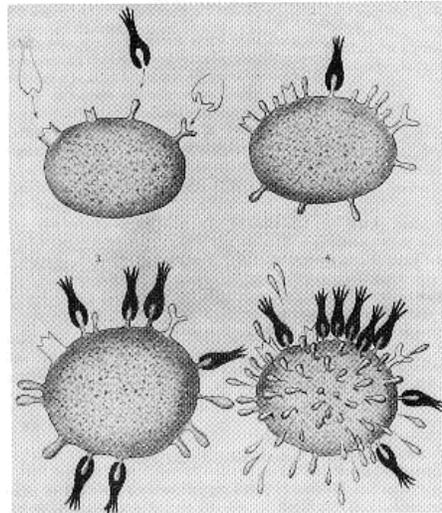
La posibilidad de que la protección obtenida con la vacunación radicara en células y no en el suero como se había comprobado antes tuvo su origen en un experimento en el que se inoculó ratones con un virus, de acuerdo al siguiente esquema



En la misma época en que ocurrían estos acontecimientos, Elie Metchnikoff, un científico ruso, describió la fagocitosis de bacterias por parte de células sanguíneas.

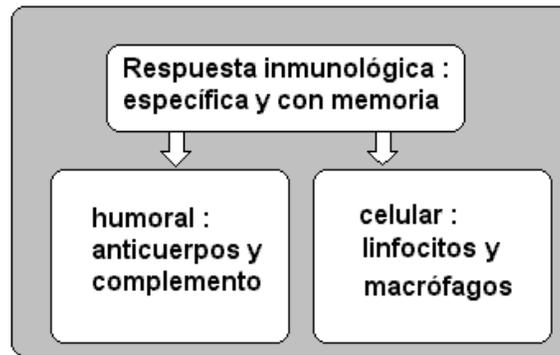
Metchnikoff, que trabajaba en el instituto Louis Pasteur fomentó la teoría celular de la inmunidad mientras que von Behring que trabajaba en los laboratorios de Koch en Alemania apoyaba el carácter humoral de la inmunidad. Un aporte importante a esta última fue la teoría de formación de anticuerpos postulada por Paul Ehrlich. Esta teoría proponía la preexistencia de receptores en la superficie de células vivas que reaccionaban con las toxinas; el exceso de receptores eventualmente podía ser liberado a la circulación en forma de anticuerpos.

Teoría de las cadenas
Laterales de Paul Ehrlich
1906



De manera que a fines del siglo 19 y principios del 20, existían dos grandes tendencias en los científicos inmunólogos, unos que creían que los mecanismos de protección estaban en el suero (inmunidad humoral) y otros que suponían que la protección frente a patógenos dependía fundamentalmente de células (inmunidad celular). Estos grupos fueron inicialmente antagónicos y excluyentes, pero posteriormente se dieron cuenta que ambos tenían la razón ya que existen respuestas inmunes adaptativas humorales y celulares.

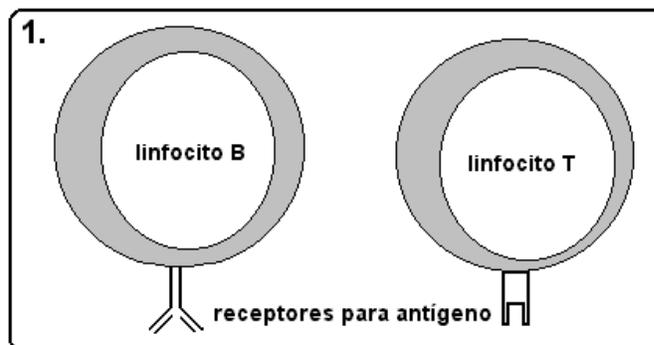
En esa época también se llegó al concepto de que las respuestas inmunes no sólo protegen al individuo de las infecciones sino que además, ellas pueden producir daño tisular. Entre los múltiples investigadores que contribuyeron al estudio de la inmunopatología, se destacan Richet y Portier que describieron la “anafilaxis” y von Pirquet que describió el concepto y características de la “alergia” .



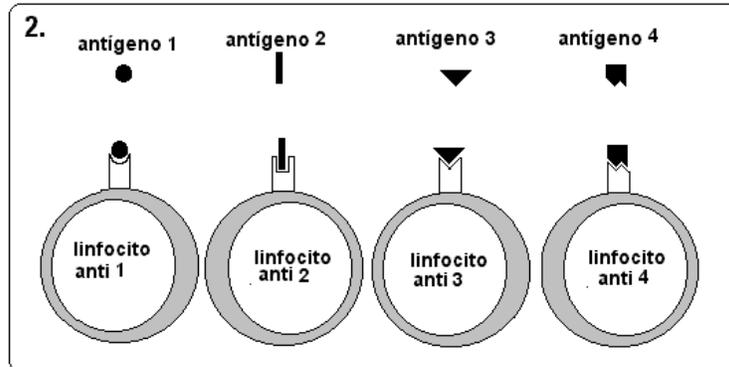
Sería muy largo enumerar a todos los grandes científicos que contribuyeron mediante el método experimental y la observación de casos clínicos a desarrollar la inmunología. A ello se agregó el análisis químico de las proteínas participantes en la inmunidad humoral y la observación en el microscopio de las células que participan, de su ubicación y desarrollo. Los descubrimientos claves fueron la descripción de la estructura y función de los anticuerpos y del sistema complemento y la identificación de los linfocitos como las células capaces de reconocer específicamente a los antígenos. Un esquema simple de lo avanzado hasta esa época es el siguiente:

A través de una gran cantidad de modelos experimentales y observaciones en humanos se llegó a concluir que existen respuestas inmunes específicas para una variedad enorme de antígenos. La pregunta que naturalmente surge es ¿cómo se logra responder con anticuerpos y células ante una diversidad tan grande de antígenos? La respuesta a esta pregunta provino de estudios iniciados en el año 1944 cuando se enfocó una nueva faceta de la inmunología: la inmunogenética. Ese año, los científicos Medawar y Burnet desarrollaron el concepto de tolerancia inmunológica en relación a “lo propio” y lo “no propio”. En 1955 Burnet planteó la “teoría de la selección clonal”. Los principios básicos de la inmunología, actualmente vigentes, que surgieron a raíz de estos y otros estudios posteriores establecieron que

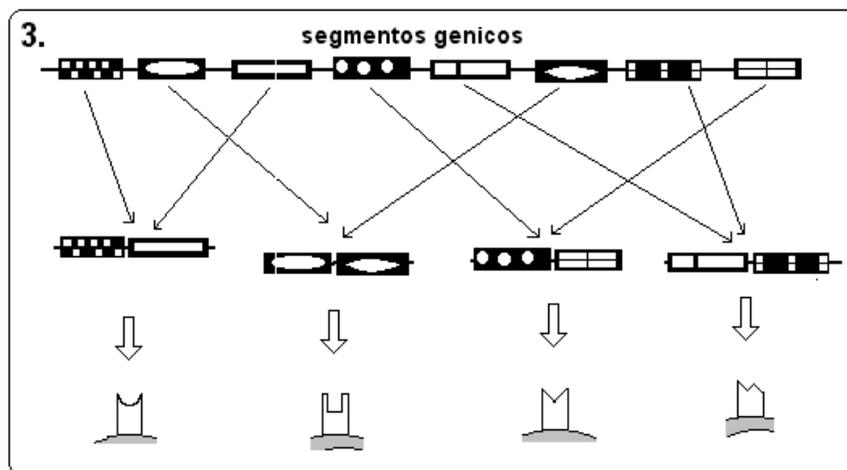
1. 1. La especificidad radica en receptores para antígeno ubicados en la superficie de células: los linfocitos T y B.



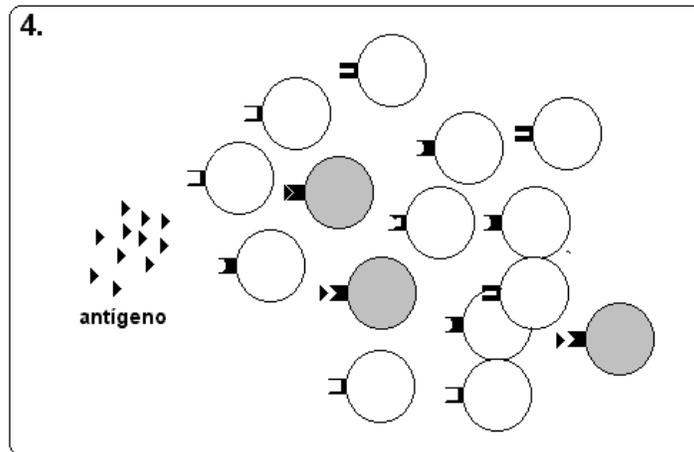
2. 2. Cada receptor es capaz de reconocer y unirse específicamente a un sólo determinante antigénico (porción del antígeno)



3. 3. La especificidad de los receptores para antígeno se adquiere durante el desarrollo de estas células y surge por recombinaciones génicas al azar.



4. 4. Al ingresar un antígeno al organismo, este selecciona al conjunto de linfocitos específicos para él, linfocitos que ya están presentes en el individuo (teoría de la selección clonal).



5. 5. De lo anterior, se deduce un concepto fundamental para la inmunología: cada individuo posee linfocitos específicos para una cantidad enorme de antígenos diferentes (calculada en 10^{12}). El conjunto de especificidades se denomina “repertorio idiotípico”.
6. 6. Al ingresar un antígeno (microorganismo u otras estructuras o moléculas) se producen respuestas inmunes tendientes a eliminarlo a través de dos tipos de respuesta: humoral y celular.

A lo largo del siglo 20 se fue dilucidando las grandes funciones que cumple el sistema inmune adaptativo: 1) de defensa o protección cuando elimina agentes infecciosos, 2) de mantención de la homeostasis macromolecular cuando detecta y elimina macromoléculas no propias que han ingresado al organismo o han surgido de este, y 3) de vigilancia cuando detecta células cuyas moléculas de superficie han cambiado.

Con el advenimiento de nuevas tecnologías, se ha podido describir con gran detalle la estructura y función de las células y moléculas que participan en esta compleja respuesta que mantiene la constancia macromolecular. Asimismo se ha descubierto su base genética, sus interacciones con otros mecanismos de defensa y con los sistemas nervioso y endocrino.

[Facilitado por la Universidad de Chile](#)

Súmesese como **[voluntario](#)** o **[donante](#)**, para promover el crecimiento y la difusión de la **[Biblioteca Virtual Universal](#)**.

Si se advierte algún tipo de error, o desea realizar alguna sugerencia le solicitamos visite el siguiente **[enlace](#)**.