

Aspectos Modernos de la Química de la Inmunidad

INTRODUCCION

El fenómeno de la inmunidad como "un estado de resistencia especial de los organismos vivos frente a los agentes agresivos microbianos o a los productos elaborados por esos microbios", es un concepto hoy familiar aún para el público lego. En los últimos años, sin embargo, los progresos realizados en inmunoquímica han justificado plenamente el desglose de esta rama de la bacteriología como una verdadera especialidad y trataremos de dar al lector algunos de los nuevos aspectos de la inmunología, logrados gracias al aporte de la química y la bioquímica.

El estado de resistencia especial o inmunidad puede ser natural o adquirido. Se dice que es natural cuando una determinada especie zoológica exhibe una resistencia unánime a contraer una afección; así decimos que la gallina exhibe inmunidad natural al carbunco, el hombre es naturalmente inmune a la peste bovina, etc. Se dice que la inmunidad es adquirida cuando un individuo no es susceptible a una agresión bacteriana ya sea por haberla padecido previamente (inmunidad naturalmente adquirida) o por haber sido inmunizado ("vacunado") de ex-profeso (inmunidad artificial activa) o haber recibido un suero de inmunizado que lo protege (inmunidad artificial pasiva).

La inmunidad tiene un mecanismo especial dada la índole del agente agresivo del organismo, que es el microbio. Como huésped es nocivo por su presencia y polución, por una parte, y por otra parte, por los pro-

ductos de metabolismo que segrega. Contra la presencia y polución microbianas el organismo pone en juego **mecanismos celulares de defensa** de los cuales los más importantes son los llamados fagocitos, que son capaces de englobar y digerir los cuerpos bacterianos. Esta función es la llamada fagocitosis y está a cargo de los glóbulos blancos o leucocitos (elementos móviles) y del llamado sistema retículo endotelial (SRE) que forma el elemento fijo.

Esto que acabamos de mencionar son los medios con que cuenta el organismo para desembarazarse de los elementos figurados o cuerpos bacterianos. Contra los productos segregados por las bacterias pone en juego el organismo un segundo grupo de medios, englobados como los **mecanismos humorales de defensa**, por estar ocilizadas estas defensas en los humores del cuerpo, principalmente en el suero de la sangre.

El estudio de los mecanismos celulares de inmunidad corresponde más bien al biólogo puro, y en esta oportunidad nos concretamos a algunos aspectos de los mecanismos HUMORALES de la inmunidad.

HISTORIA

Las primeras constataciones sobre las propiedades bactericidas y disolventes de los microbios por parte de los humores del cuerpo fueron realizadas por Fodor y por Buchner: la sangre desfibrinada y el suero de ciertos animales era capaz de matar ciertas bacterias. En este hecho que se mostró

que era general hizo Buchner un descubrimiento fundamental: el suero pierde sus propiedades bactericidas cuando se calienta media hora a 55°C. El envejecimiento, la luz del sol y la diálisis tenían el mismo efecto que el calentamiento. Buchner la llamó a esa sustancia termolábil alexina (hoy se le conoce como "complemento"). Casi al mismo tiempo se encuentra que los hematíes o glóbulos rojos de una especie son disueltos por el suero o la sangre de otra especie, se descubre la hemólisis y Buchner brillantemente establece la identidad de la hemólisis con el de la bacteriolisis y el papel principal que incumbe en ambas a la alexina. Estudiando Bhering la inmunidad de las especies vacunadas contra el tétano y la difteria, encuentra que las toxinas de ambos bacilos ven neutralizados sus efectos tóxicos por el suero de esos animales inmunes, describe así una nueva propiedad de los sueros inmunes: la antitóxica, que se asimila a una sustancia presente en los sueros a quien se llamó "antitoxina". Pfeifer estudiando el vibrión cólico describe su disgregación o lisis por los inmunosueros, crea el concepto de bacteriolisis y el de bacteriolisinas o simplemente lisinas. A las lisinas, antitoxinas, etc., siguen las aglutininas, que conglomeran o aglutinan los microbios, haciéndolos aptos para la fagocitosis, las precipitinas, que precipitan los productos solubles segregados por las bacterias, etc. La sangre de los animales inmunizados aparece como dotada de una serie de propiedades nuevas incluídas en su parte líquida (suero) y cuyos efectos sinérgicos son inmovilizar, degradar, matar los gérmenes patógenos sin el concurso de ninguna célula, ni fagocito alguno. A propuesta de Detre-Deutch se adopta el nombre genérico de ANTICUERPOS para denotar esa serie de propiedades o sustancias nuevas que se han hallado en los sueros de animales inmunizados.

Más tarde Bordet completa la teoría

humoral de la inmunidad mostrando que las precipitinas aparecen toda vez que se inyecta a un animal una proteína extraña, sea natural o artificial, tóxica de por sí o no; toda proteína que no sea homóloga a la del organismo crea, al ser introducida dentro de la sangre, la aparición de propiedades nuevas (ANTICUERPOS) que la contrarrestan. Estas proteínas extrañas, bacterianas o no se agrupan bajo la denominación conjunta de ANTIGENOS.

Más tarde se reconoce (Landsteiner) que de la molécula proteica del antígeno, existe un grupo químico que le confiere no solo la característica de antígeno, sino también la especificidad. A este grupo es al que se le denomina grupo hapténico o determinante. Cuando el grupo hapténico se aísla del resto de la molécula y se le obtiene como molécula sencilla se dice que es un hapteno.

ANTIGENOS NATURALES

El alto grado de especificidad de las sustancias antigénicas naturales, es ya una indicación suficiente que los detalles finos de estructura del material antigénico deben suministrar la causa determinante de sus propiedades únicas. Acerca de la estructura detallada de las proteínas antigénicas, el conocimiento es limitado. No todas las proteínas son antigénicas y está claro que las proteínas requieren un cierto contenido aminoacídico o alguna disposición estereoquímica especial para que puedan evidenciar propiedades antigénicas. La gelatina no es antigénica, y hay mucho que sugiere que los aminoácidos aromáticos, la tirosina en particular, son de importancia. Por otra parte la insulina contiene residuos tirosínicos y no es antigénica. Es esta desde luego, una proteína con una función especial en el cuerpo y ella difiere por lo tanto de las proteínas más metabolizantes tales como las del suero sanguíneo. Es un punto

de vista plausible que en curso de la evolución la estructura de tales proteínas funcionales ha sido desarrollada de tal manera que ellas no pueden exhibir propiedades antigénicas. Harigton (1) dice "el poder antigénico y la especificidad antigénica estarán influenciadas cuantitativamente por la función normal de la proteína, estando más altamente desarrollada en las proteínas que están involucradas en el metabolismo activo, y mucho menos en las que están relacionadas con la estructura y el almacenamiento". Las enzimas pueden exhibir propiedades antigénicas pero aunque se han podido demostrar reacciones de precipitación, el funcionamiento de la enzima no es necesariamente inhibido (1 pp 38-39). Algunos antígenos bacteriales (toxinas) tienen una actividad enzimática y aquí la función enzimática es bloqueada por el anticuerpo. Así el veneno de serpiente desdobra la lecitina en lisolecitina la cual es tóxica debido a sus propiedades hemolíticas. Macfarlane y Knight (5) han comunicado que la alfa-toxina del *Cl. welchii* es una lecitinasa que degrada la lecitina a fosfocolina y un diglicérido. Oakley, Marrack y Van Heyningen (6) describen otra toxina de este organismo que hidrolisa el colágeno del músculo. Otros ejemplos de actividad enzimática en materiales antigénicos son los dados por Sevag (3) el cual desarrolla la hipótesis que las proteínas antigénicas comparten con las enzimas generalmente las propiedades de catalizadores orgánicos y agrupa tales fenómenos juntos bajo el título de Inmunocatálisis.

Los siguientes puntos recalcan la analogía entre antígenos y enzimas:

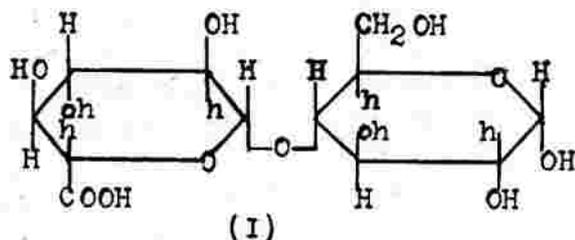
- (i) El hecho que las enzimas pueden ser antigénicas y que ciertos antígenos han demostrado poseer propiedades enzimáticas.
- (ii) El grado de especificidad de las reacciones serológicas tiene hechos paralelos en la enzimología. Las enzimas

actúan, ya sea sobre sustratos individuales específicos o sobre un grupo de sustratos que están estrechamente relacionados desde el punto de vista químico. Compárese aquí las reacciones de los anticuerpos con los aptenos homólogos y las reacciones cruzadas (cross reactions) con los haptenos heterólogos similares químicamente.

- (iii) Los grupos hapténicos de los antígenos pueden ser analogados a las coenzimas. Aquellos que son fácilmente desprendibles del portador proteico pueden en cierto grado ser reemplazados por sustancias químicamente semejantes. Un grupo de sustancias relacionadas estrechamente desde el punto de vista químico puede competir por los mismos centros de combinación de una molécula proteica tanto en las enzimas como en los antígenos y anticuerpos. En el caso de las enzimas, esta competencia puede, producir una disminución de la función o su pérdida completa. La analogía entre los haptenos conocidos y tales coenzimas como las que contienen nicotinamida o riboflavina, quizá no puede ser seguida más adelante. Hay grandes diferencias entre los pesos molares en los dos casos. Haptenos tales como los polisacáridos de los pneumococos son de dimensiones macromoleculares en tanto que las coenzimas reconocidas tienen PM relativamente menores.

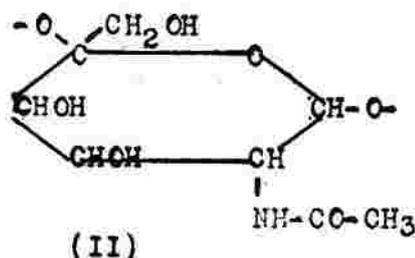
Un estudio de los grupos hapténicos de los antígenos bacteriales y de los eritrocitos ha conducido a notables avances en la correlación entre la estructura y la actividad. Fué demostrado en 1917 que los filtrados de cultivos de pneumococos forman un precipitado con el antisuero homólogo (7). Posteriores trabajos demostraron que las sustancias responsables eran polisacáridos contenidos en el material capsular del

organismo, que ellos eran tipo-específicos esto es, que cada polisacárido era característico del tipo de pneumococo, siendo reconocible como tal serológicamente, y que ellos no eran antigénicos a menos que se combinaran con proteínas (8, 9). La constitución de algunos de esos polisacáridos



El mismo ácido celoburónico está presente en el pneumococo tipo VIII pero en el caso de tal polisacárido, está interpolimerizado con glucosa. Hay reacciones cruzadas (precipitación y aglutinación) entre los antisueros de los pneumococos tipos III y VIII y estas reacciones cruzadas están asociadas con el bosquejo estructural común de ambos glúcidos (12-15). El polisacárido específico del bacilo de Friedländer tipo A da por hidrólisis glucosa y un ácido aldobiónico que es isómero del ácido celoburónico (16). Los polisacáridos hapténicos no están limitados a las bacterias patógenas, Sugg y Neill (17) hallaron interacción de antisueros preparados a partir del pneumococo tipo II y una variedad de levadura, el polisacárido tipo-específico del pneumococo tipo II produce anafilaxis en los animales sensibilizados a la levadura. Beeson y Goebel (18) han hallado que los anticuerpos producidos por pneumococo tipo XIV aglutinan los eritrocitos humanos y precipitan la substancia del grupo sanguíneo A. Además, la hidrólisis de la substancia específica del grupo A de eritrocitos humanos dió un producto que reaccionó con el suero anti-antrax, y el suero de caballo

ha sido delucidada, y los hechos con ellos revelados han sido correlacionados con las reacciones cruzadas entre los varios tipos. El polisacárido específico del pneumococo tipo III es un polímero del ácido celoburónico [I] (10, 11).



anti-antrax aglutinó el pneumococo tipo XIV (19).

Los polisacáridos nitrogenados juegan un rol en la acción antigénica como ha sido mostrado por cierto número de estudios. La hidrólisis del polisacárido específico del bacilo antrax dió D-glucosamina y galactosa, estando parte de la glucosamina como forma acetilada en el producto original (20). La substancia tipo-específica del B. dysenteriae (Shiga) ha sido investigada por Morgan. Contienen nitrógeno en forma de grupos acetamido y es hidrolizado a azúcares reductores. Contiene como unidades estructurales la N-acetilglucosamina (II), D-galactosa y L-ramnosa (21, 22).

Morgan y Partridge separaron el complejo total antigénico en 3 fracciones, una fosfolipina, una proteína conjugada y el polisacárido (22-24). El polisacárido no es antigénico a menos que esté combinado con la proteína conjugada, y la recombinación de los componentes se pudo llevar a cabo in vitro. La adsorción del polisacárido sobre substancias coloidales no específicas (colodion y proteínas) no pudo producir material antigénico. La proteína específica tenía de por sí propiedades antigénicas, pero ya que

el antisuero resultante no ha sido evocado por el antígeno bacteriano total, él no aglutinó las bacterias. La proteína conjugada pudo luego ser degradada con pérdida de algún material fosforado. Este podría ser relacionado concebiblemente al ácido nucleico ya que el trabajo de Avery, Macleod y McCarty (25) ha mostrado que los ácidos nucleicos son de la mayor significación en la determinación de la especificidad de tipo. Otros polisacáridos nitrogenados componentes de antígenos, incluyen los materiales específicos de grupo de los grupos sanguíneos A y B, que contienen arginina como aminoazúcar (26) y las sustancias específicas de los pneumococos tipos I y IV y los del bacilo de la tifoidea.

Muchas bacterias experimentan cambios espontáneos en cultivos artificiales, diferenciando estas variantes en el aspecto de las colonias y teniendo distintas propiedades antigénicas. Los cultivos normales de algunos organismos, por ejemplo, cuando crecen en la superficie de un medio de cultivo sólido tienen una apariencia característica redondeada o smooth, son las llamadas formas smooth o S-formas. Bajo condiciones culturales apropiadas su apariencia cambia, la superficie se vuelve mate o corrugada y las características antigénicas son cambiadas. Estas son las llamadas formas rough o formas R. Hay una

pérdida por las formas S de algún material que gobierna sus propiedades antigénicas y éste también está asociado con cambios en la virulencia. Avery y cols. fueron capaces de extraer del pneumococo tipo III un ácido desoxiribonucleico polimerizado altamente el cual transformó las variantes R no capsuladas del pneumococo tipo II en células plenamente capsuladas del tipo III. No era una mera adición al tipo II de células de una sustancia que les faltaba, sino la dotación de las células de tipo II de las características bioquímicas y morfológicas de las células del tipo III, incluyendo la capacidad para sintetizar el polisacárido específico de tipo en el curso de la reproducción. El cambio de tipo fué permanente y transmisible por herencia y ha sido mirado por algunos autores como un ejemplo de mutación genética llevada a cabo por medios químicos.

Un microorganismo puede contener más de una sustancia antigénica reconocible; un buen ejemplo es el suministrado por ciertos organismos flagelados. Ellos contienen varios géneros de antígenos. Los que pertenecen al flagelo son denominados antígenos H y aquellos que pertenecen al cuerpo son llamados antígenos somáticos o antígenos O.

Nota de Redacción: En el próximo número insertaremos la 2.^a parte de este interesante artículo conteniendo "ANTÍGENOS ARTIFICIALES".

