

Sobre « Anticuerpos » (1)

Por el doctor ERNESTO R. JULIÁ

QUÍMICO DEL INSTITUTO DE FISIOLÓGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

INTRODUCCION

La historia del estudio de los anticuerpos, está unida íntimamente a la del estudio de la inmunidad, del cual puede decirse, es su corolario.

El conocimiento del fenómeno de la inmunidad, reconoce una fecha, muy lejana.

Si hemos de creer las sorprendentes narraciones de Mitridates (100 años antes de J. C.), los antiguos ya habían constatado muchos ejemplos de tolerancia adquirida para ciertos venenos. La inmunización contra el veneno de los ofidios era practicada por diversas tribus salvajes desde tiempo remoto.

Según M. Landouzy, la tribu africana de los Psyllas gozaba de inmunidad hereditaria contra el veneno de las serpientes y ensayaban esta virtud, haciendo morder por estos reptiles a los recién nacidos.

Desde tiempo inmemorial se practicaba en la China, la variolización preventiva, partiendo de la noción según la cual, un individuo que ha tenido la viruela, está definitivamente al abrigo de una nueva infección. Esta variolización preventiva, la obtenían inoculando en los sujetos material variólico sacado preferentemente de casos benignos.

(1) El presente artículo ha sido sacado de la 1.^a parte de la tesis, que con el título de « Anticuerpos despertados por antígenos de naturaleza vegetal », hemos presentado para alcanzar el título de « Doctor en Química ».

En esta primera parte se ha tratado de reunir y ordenar los antecedentes relativos a los hechos fundamentales de nuestro trabajo personal, que se desarrolla en la segunda parte de la « tesis ».

Obras clásicas, publicaciones especializadas y diversas revistas, nos han suministrado el material para construir este resumen, el cual a la vez que sirve de « Introducción » a nuestro trabajo, permite poner al día diversas cuestiones relativas a la Inmunología.

Esta práctica fué introducida en Europa en el siglo XVIII, pero no estaba exenta de peligros. Gracias al maravilloso descubrimiento de Jenner, pudo ser suplantada por otra que no ofrece los mismos inconvenientes.

Jenner demostró que se podía conferir la misma inmunidad contra la viruela, inoculando el contenido de las pústulas que aparecen en los animales atacados de cow-pox, sin que esta inoculación, determine ningún peligro para la persona tratada.

Pero es en 1880 que Pasteur hace entrar el problema de la inmunidad en un terreno rigurosamente científico, realizando su descubrimiento de la atenuación de los virus. En sus primeros trabajos sobre la bacteridia del carbunco, pudo Pasteur constatar, que en ciertas condiciones de cultura, disminuía la virulencia de este agente patógeno; Pasteur orientó sus investigaciones en el sentido de conferir la inmunidad por intermedio de estos virus atenuados y no nocivos.

Se llegó así a comprobar que la bacteridia atenuada, aun estando bastante modificada como para no causar más que una infección leve, no mortal, determina en el organismo inoculado con ella, una resistencia contra la penetración y desarrollo ulterior de los mismos gérmenes de carbunco de virulencia normal.

Hasta este momento se ignora por completo el mecanismo de la inmunidad. El mismo Pasteur, en la época en que publicaba sus investigaciones fundamentales sobre los virus atenuados, se vió en la imposibilidad de precisar el proceso fisiológico mediante el cual, los organismos inmunizados se defendían de nuevas invasiones.

Tentó sin embargo una hipótesis: supuso que la inmunidad consecutiva a la cura de una enfermedad infecciosa o a la vacunación, era debida a que las bacterias al desarrollarse en el organismo, agotaban totalmente ciertas sustancias nutritivas, sin las cuales no podrían ellas subsistir, dejando por lo tanto el terreno completamente estéril.

Esta hipótesis no resistía a la comprobación experimental y Pasteur no insistió en ella.

Recién en 1883, empieza a descorrerse el velo que cubre de misterio estos fenómenos. Metchnikoff, sorprende la lucha de los fagocitos contra los microorganismos, y echa las bases de la inmunidad celular. Un nuevo paso se ade-

lanta en la cuestión, con el descubrimiento de las toxinas y antitoxinas microbianas. Roux y Yersin en 1888, extraen una toxina de las culturas del bacilo diftérico y luego Roux y Vaillard, obtienen la toxina tetánica.

Se entra en un período, en que se producen con exuberancia descubrimientos que tienen atingencia con la inmunología.

En el mismo año, 1888, Nuttall demuestra la influencia microbicida de la sangre defibrinada. En 1889 Buchner comprueba que el poder bactericida de la sangre, es destruido a 56° y aplica el nombre de "alexina" al agente de la bacteriolisis, destruido a esa temperatura.

Charrin y Roger, descubren el fenómeno de la aglutinación bacteriana.

Por su parte, Behring y Kitasato, siguiendo las ideas de Richet y Hericourt, demostraron en 1890, que si se inyectaba a un animal, toxinas atenuadas artificialmente, este animal quedaba inmunizado contra los efectos de dosis considerables de esas mismas toxinas, sin atenuar. Pero observan además otro hecho de la más alta importancia, y es que al inyectar a ciertos animales dosis crecientes de toxina atenuada, no solamente despertaban en el animal inyectado un fuerte poder antitóxico, sino que el suero de este animal, inyectado a otra especie le confería a su vez la inmunidad, al menos por cierto tiempo.

Fundado en este principio Roux llegó a la obtención del suero antidiftérico, que goza a la vez de propiedades antitóxicas y antimicrobianas. También en 1890, Faber, Brieger y Fraenkel, realizan sus trabajos sobre la toxina antitetánica.

Metchnikoff (1891) observa la aglutinación del *Vibrio Metchnikovi*. Ehrlich (1891) demuestra que las toxinas y antitoxinas correspondientes, se neutralizan "in vitro". Además consigue antitoxinas neutralizantes de venenos vegetales.

Calmette, Phisalix y Bertrand, preparan en 1894 las antitoxinas contra el veneno de las serpientes.

En 1894 Pfeiffer observa que si se inyecta en el peritoneo de un cobayo nuevo, una cultura de vibrión colérico, los microbios no tardan en multiplicarse, produciendo una peritonitis mortal; si se extrae un poco de serosidad peritoneal algunas horas después de la inoculación, y se examina al microscopio, se constata en el líquido una cantidad considerable de vibriones extremadamente móviles.

Pero si previamente se ha vacunado al animal con culturas de vibrión atenuadas por el calor, las cosas pasan de otra manera; en el exudado extraído un cuarto de hora después de haber efectuado la inoculación peritoneal con vibrión colérico, se puede comprobar que no solamente no se han multiplicado los vibriones, sino que han perdido su movilidad y su aspecto primitivo. Han adquirido formas redondeadas y manifiestan tendencia a disolverse en el líquido ambiente.

Como vemos no son ya los fagocitos que salen al encuentro del invasor; en este caso el organismo encarga su defensa a sustancias humorales.

Pero hay algo más: va revelándose en forma objetiva el mecanismo de ciertas formas de inmunidad y no solamente puede observarse el fenómeno "in vivo", sino que puede provocarse "in vitro".

Esta última circunstancia favorece extraordinariamente el estudio de estos problemas y varios investigadores extienden su aplicación a diversas especies bacterianas. (Gruber, Widal, Griffon, Dopter, Bezançon).

Se reconoce que el fenómeno de Pfeiffer es de orden general aunque más aparente con ciertos tipos microbianos, y se establece que este fenómeno es rigurosamente específico, es decir que la vacunación contra un microbio determinado, sólo confiere la inmunidad con relación a ese microbio, permaneciendo sin efecto frente a otras especies microbianas.

Se admite entonces que la inmunidad de un organismo frente a una infección determinada, es debida al desarrollo en sus humores, de sustancias que por su acción antagónica y específica, se oponen a la proliferación del agente microbiano en este organismo, en el caso que fuera nuevamente atacado.

Nuevas constataciones enriquecen el capítulo de los fenómenos de inmunidad.

Calmette (1895) regenera la toxina en una mezcla inofensiva de veneno + antiveneno, por la acción del calor a 70°. El antiveneno se destruye: el veneno resiste. Bordet (1895) estudia la aglutinación del vibrión colérico por el inmundero. En 1896 Widal, Gruber y Durhan, aplican al suero diagnóstico, la aglutinación del bacilus tífico. Kraus, en 1897, descubre la precipitación producida en filtrados

bacterianos adicionados de antígenos específicos. Luego (1899) se reconoció la generalidad de este proceso: Tschisovitch, prepara precipitinas para el suero de anguila: Bordet para la sangre de pollo.

El asunto de la inmunidad pertenece hasta entonces a los dominios de la bacteriología: siempre que se trata de ella, es para referirse a estados refractarios contra los microbios o sus toxinas.

Con el descubrimiento de los inmundos hemolíticos y en general de los sueros activos sobre los albuminoideos de origen animal, hecho por Bordet en 1898, se ensanchan considerablemente los horizontes de esta clase de estudios. Este descubrimiento abre un nuevo capítulo en este género de investigaciones. Ya no son solamente los microbios y sus toxinas las únicas sustancias capaces de conferir la inmunidad; otros cuerpos, como ser células animales, venenos de origen animal o vegetal, materias albuminoideas no venenosas, son capaces de provocar en los organismos, fenómenos semejantes a aquellos que determinan los agentes infecciosos.

Estos hechos permiten trasladar la cuestión de la inmunidad desde los límites de la bacteriología, donde se hallaba confinada, a los dominios de la Química fisiológica y de la Patología.

Bordet descubrió que cuando a un animal se le inyectan repetidas veces en el peritoneo, glóbulos rojos provenientes de otra especie distinta, el suero del animal inyectado, adquiere propiedades hemolíticas con relación a esa especie de glóbulos rojos.

Además comprobó que estas propiedades hemolíticas, se ejercían únicamente sobre la especie de glóbulos inyectados, siendo por lo tanto, rigurosamente específicas.

Este fenómeno, perfectamente aparente "in vitro" y que se inicia con la aglutinación de los glóbulos y termina con la destrucción de estos glóbulos, no es de índole puramente física, puesto que en las condiciones en que se realiza la experiencia, el sistema es isotónico y se halla libre de cualquier otra fuerza física extraña; él se debe a nuevas propiedades físico-químicas adquiridas por el suero del animal inyectado, propiedades nacidas a consecuencia de la aparición de nuevos cuerpos que han modificado el edificio molecular de este suero.

Bordet y su colaborador Gengou, pudieron reconocer y demostrar que esta hemolisis se efectúa con el concurso de dos substancias:

1.º Una substancia desarrollada en el animal inyectado y a la cual Bordet dió el nombre de sensibilisatriz. Esta sensibilisatriz es producto de inmunidad adquirida; es específica, termoestable (dentro de lo convencional); resiste la acción del calor a 56º.

Este cuerpo fué denominado más tarde por Ehrlich con el nombre de amboceptor.

2.º Una substancia existente en todos los sueros recién extraídos, para la cual Bordet adoptó el nombre de alexina (1). La alexina es termolábil: se destruye a 56º. Erlich le aplicó el nombre de "complemento" y Metchnikoff el de "cytasa".

Muy familiares son para todos los hombres de laboratorios, las técnicas empleadas para demostrar este fenómeno y que han permitido considerar la sensibilisatriz como un mordiente que se fijaría sobre los glóbulos, preparando la acción de la alexina, que sería el verdadero agente lítico.

El mecanismo determinante de la hemolisis se repite en el caso de la bacteriolisis operada "in vitro", por sueros de animales inmunizados con especies microbianas.

Estos hechos han servido de base a los "métodos de desviación del complemento".

Fronto pudo comprobarse que en los organismos, existe una propiedad de orden general, que consiste en la formación, con fines de defensa, de substancias antagónicas de otras que penetrando por vía parenteral, ejercen acción perturbadora.

Se ha convenido en llamar "anticuerpos" a todas estas substancias elaboradas por el organismo con fines defensivos y "antígenos" a los cuerpos capaces de provocar su formación. Los anticuerpos obran en forma específica sobre los antígenos, tanto "in vivo" como "in vitro".

El conocimiento de hechos de tan alta importancia, suscitó de inmediato extraordinario interés en los hombres de ciencia, que no tardaron en aplicar sus principios al diagnóstico de varias enfermedades infecciosas, así como al tratamiento y profilaxis de las mismas; ya sea creando

(1) El nombre de «alexina» ya había sido propuesto por Buchner.

nuevos métodos de laboratorio o enriqueciendo la vaci-
noterapia y la sueroterapia preventivas y curativas.

En sífilis: NEISSER, BRUCK, WASSERMANN, CI-
TRON, LEVADITI, YAMANOUCHI, CALMETTE,
MASSOL, NOGUCHI, HOFFMANN, PROWASEK,
ZABOLOTNY, PORGÉS, LATAPIE, BAUER, CRAIG,
DREYER, KRAUS, VOLK, LANSTEINER, MULZER,
MICHAELIS, SABRASES, ECKENSTEIN, ESBACH,
BOAS, DUHOT, FOIX, JOLTRAIN, MASLAKOVETZ,
DETRE, BREZOWSKY, BLOCH, FOMARET, FRITZ,
LESSER, PRINGAULT, MATHIS, LABOUGLE, DES-
MOULIERE, RUELENS, BORDET, MULLER, VER-
NES, BRICQ, BORY, RODET, FABRE, GASTINEL,
RUBINSTEIN, RODILLON, BLACHKO, FORNET,
SCHERECHUEWSKY, TSCHERNOGUBOW, BROW-
NING, KENZIE, LENNDORFF, KLAUSNER, HERI-
NAN, FERUTZ, KODAMA, MEIER, SCALTRITTI,
TRIBONDEAU, ARMAND - DELILLE, RAVAUT,
KNOPFELWACHER, JACOBSTHAL, HECHT, RON-
CHESE, MAC - DONAGH, NONE, APELT - PANDY,
DEBAINS, LIEBERMANN, MEINICKE, SACH, GEOR-
GI, KAHN, KAFKA, HIGH, KINGSLEY, etc.

En tuberculosis: BESREDKA, RUBINSTEIN, MOR-
GENROTH, RABINOWITCH, WIDAL, LE SOURD,
CAMUS, PAGNIEZ, WASSERMANN, BRUCK, MAR-
MORECK, DE SERBONNES, MIELER, WILSON, CAL-
METTE, BOQUET, NEGRE, MASSOL, NEUBERG,
KLOPSTOK, RABINOVITCH, KEMPER, etc.

Fiebre tifoidea y afecciones para tifoideas: GRUBER,
WIDAL, CASTELLANI, VINCENT, RODET, COUR-
MONT, LE SOURD, KOLLE, CHANTEMESSE, RIGHT,
PFEIFFER, LEISHMAN, ABRAMI, RIEUX, UR-
BAIN, SACQUEPEE, COSTA, BONER, etc.

Gonococcia: OPPENHEIMER, MULLER, BRUCK,
STERN, FINKELSTEIN, NEIL, GARDNER, FOIX,
SALIN, MONTPELLIER, LACROIX, RUBINSTEIN.

Equinococosis: GUEDINI, WEINBERG, PARVU,
BETTENCOURT, APPHATIE, LORENTZ, SABRAZES,
UNGER, BLUMENTHAL, etc.

Paludismo: KINGSBURY, GOROWITZ, WLAS-
SOFF, PICARDO, DE BLAISI, ABRAMI, SEVENET,
PEVNY, HENRY, etc.

Como puede verse, larga es la lista de los investigadores que han ensanchado este capítulo de la ciencia; pero a pesar de haber sido manejada esta clase de estudios, por elevadas autoridades científicas, que mucho han esclarecido y resuelto, todavía constituye un campo propicio para la investigación.

Es por eso que tiene su seducción aun para los que sólo aspiran a hacer un modesto aporte personal a esta rama del saber.

Diversas modalidades de la inmunidad

En atención a lo expuesto anteriormente, se da hoy al término "inmunidad", una acepción bastante amplia, pudiendo definirse como el estado según el cual, los organismos se oponen al desarrollo o a la acción de los diversos agentes perturbadores que puedan invadirlos: de modo que aunque se hallen realizadas las condiciones exteriores favorables a la penetración de estos agentes, no pueden desenvolver su rol patógeno.

Bordet nos dice, que los organismos, demasiado esclavos de la influencia hereditaria, nada improvisan en sus medios de defensa. Sostiene que estos medios de defensa son aptitudes preexistentes, pero que al ser utilizadas, se exaltan y se perfeccionan hasta el punto de hacerse bien aparentes.

En el estado actual de la ciencia, se reconocen diversas formas de inmunidad. Por lo pronto, la inmunidad puede ser natural o adquirida.

Inmunidad natural

Son innumerables los ejemplos de inmunidad natural; puede ser privilegio de la raza, de la especie o de la edad.

No hay que confundir la inmunidad natural con la inmunidad hereditaria; ésta es legada a los hijos, por madres receptoras, pero en estado de inmunidad adquirida y es ésta la que se transmite.

Cada especie tiene su receptividad y su inmunidad para determinados agentes.

La especie humana, contrae ciertas infecciones a las cuales los animales permanecen refractarios y viceversa.

Por otra parte un mismo agente infeccioso, puede encontrar receptividad simultáneamente en el hombre y en ciertos animales.

La peste se propaga tan fácilmente en el hombre, como en la rata. El carbunco ataca especialmente al buey y al carnero, pero puede desenvolverse en el hombre y excepcionalmente en el caballo; experimentalmente se desarrolla también en el cobayo y en el conejo, pero el perro es refractario a esta infección.

El perro y el carnero adquieren difícilmente la tuberculosis. Las palomas son refractarias a la rabia, aun mismo con inoculación intracraneana (P. Marie).

Tanto el hombre como el ratón son sensibles al neumococo, pero en el hombre se localiza generalmente en el pulmón, mientras que en el ratón produce una septicemia mortal.

Ciertas enfermedades humanas, tales como la gonococcia, fiebre amarilla, lepra, influenza, chancro blando, no han podido ser transmitidas a los animales.

La raza puede también influir en la receptividad de ciertos virus; la raza negra es en general refractaria a la fiebre amarilla. La malaria es en los negros, anamitas, hindúes, más benigna que en los blancos.

Los carneros algerianos son refractarios al carbunco.

El factor edad tiene también su importancia en ciertos casos; con la entrada en la pubertad, desaparece la receptividad del cuero cabelludo con respecto a la tiña. Sólo los conejos muy jóvenes que aun se nutren con leche, son atacados por el cólera intestinal.

Hay que distinguir en la inmunidad natural, la que se refiere a los microbios y la que se refiere a sus venenos.

Estos dos aspectos, antimicrobiano y antitóxico, pueden no coexistir; el hombre resiste mejor que el cobayo a la infección del bacilo tuberculoso, pero en cambio es más sensible a la tuberculina.

Hay que agregar que estos estados inmunes, pueden ser absolutos o relativos; en el primer caso el sujeto es refractario a un agente, cualquiera que sea la actividad de éste y cualquiera que sea el estado de aquél; ejemplo, la inmunidad del buey para la morve.

La inmunidad relativa puede ser vencida, ya sea por un aumento de la virulencia normal del agente, ya sea por un debilitamiento que exalte la receptividad del organismo.

La causa de la inmunidad natural está explicada, en cierta medida, con la teoría que admite la presencia de defensas naturales (agresinas de Bail), que son eficaces frente al ataque de ciertas sustancias agresoras y permanecen sin acción frente a otras.

En cuanto a la diversidad de los fenómenos mencionados, hay que buscar su causa en los diferentes estados físico-químicos de los componentes de las células y los humores en las distintas razas y especies, sobre todo en lo que se refiere a la estructura de los proteicos. Aun mismo entre individuos de una misma especie, debe existir en ciertos casos, esa diferencia de constitución físico-química, que explicaría su desigual comportamiento en el conflicto con los agentes patógenos.

Hay que agregar que a veces es un fenómeno puramente físico el que determina la ausencia de receptividad; la inmunidad de las aves, contra casi todos los microbios patógenos de los mamíferos, parece debida en gran parte a su temperatura orgánica más elevada.

Puede suceder también que en animales de sangre fría o en mamíferos que se aletargan en invierno, el desarrollo de los microorganismos no se efectúe por la baja temperatura del cuerpo; pero tan pronto como desaparece este obstáculo, ya sea llevando los animales de sangre fría a la estufa, o al salir el animal del letargo, se produce el desarrollo de los microorganismos (carbunco en las ranas, bacilo de la peste y tripanosomas en la marmota).

Como vemos, los factores que determinan la inmunidad natural, son variados, pero crean una característica; la inmunidad natural, contrariamente a lo que acontece con la inmunidad adquirida, no es transmisible por inyecciones de suero de un animal inmune, a otro receptivo.

Inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida, puede ser activa, pasiva o mixta.

Es activa, cuando es obtenida por una infección contraída espontáneamente o cuando se la despierta por inoculación de virus.

Es pasiva, cuando es contraída por la administración de suero de animales hiperinmunizados; de esta manera