

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

**AUTOINMUNIDAD:
DEL «HORROR AUTOTOXICUS»
A LOS ANTICUERPOS
NATURALES**

Aspectos positivos del reconocimiento
de lo propio

DISCURSO

para la recepción pública del Académico Electo

EXCMO. SR. DR. D. EMILIO GOMEZ DE LA CONCHA

leído el día 18 de Febrero de 1992

y contestación del

EXCMO. SR. DR. D. ANTONIO GARCIA PEREZ



MADRID, 1992

INSTITUTO DE ESPAÑA
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

**AUTOINMUNIDAD:
DEL «HORROR AUTOTOXICUS»
A LOS ANTICUERPOS NATURALES**

Aspectos positivos del
reconocimiento de lo propio

DISCURSO

para la recepción pública del Académico Electo
EXCMO. SR. DR. D. EMILIO GOMEZ DE LA CONCHA
leído el día 18 de Febrero de 1992

y contestación del
EXCMO. SR. DR. D. ANTONIO GARCIA PEREZ



MADRID, 1992

INDICE

Preámbulo	5
Orígenes de la inmunología	9
Características del sistema inmune	10
— Diversidad	11
— Memoria	13
— Tolerancia	16
Origen genético de los autoanticuerpos	22
Selección del repertorio de especificidades	25
— Tolerancia T	26
— Tolerancia B	28
— Superantígenos	29
Poblaciones de linfocitos B	31
Anticuerpos naturales	36
Conectividad de los anticuerpos naturales	39
Participación de la red idiotípica en la selección del repertorio	42
Otras funciones de la red idiotípica	43
Mecanismos para la aparición de enfermedad autoinmune ...	47
Red idiotípica y tratamiento médico	51
— Enfermedades autoinmunes	53
— Enfermedades alérgicas	55
— Inmunizaciones con imágenes internas	57
Enfermedades infecciosas	58
Tumores	60
Bibliografía	63
Discurso de contestación del Excmo. Sr. D. Antonio García Pérez	73

Depósito Legal: M. 3.357-1992

INDICE

3	Presentación
4	Origen de la inmunología
10	Características del sistema inmune
11	— Diversidad
12	— Memoria
13	— Tolerancia
17	Origen genético de los anticuerpos
23	Selección del repertorio de especificidades
24	— Tolerancia T
25	— Tolerancia B
29	— Supresión
31	Estructuras de linfocitos B
36	Anticuerpos naturales
39	Cooperación de los anticuerpos naturales
40	Participación de la red inmune en la selección del repertorio
43	Otras funciones de la red inmune
47	Mecanismos para la selección de especificidad autoinmune
51	Red inmune y trastornos inmunes
52	— Intermédios inmunológicos
53	— Enfermedades alérgicas
57	— Trastornos con linfocitos T
60	Enfermedades infecciosas
60	Tuberculosis
64	Leishmaniasis
65	Discursos de agradecimiento del Sr. D. Antonio García
67	— Sr. D. Antonio García
67	— Sr. D. Antonio García

PREAMBULO

**EXCMO. SR. PRESIDENTE
EXCMOS. SRES. ACADEMICOS
SEÑORAS Y SEÑORES**

Quiero ante todo expresar mi más profundo agradecimiento a todos los Académicos por admitirme en esta Real Academia Nacional de Medicina. Muchos de ellos fueron y continúan siendo mis maestros y me produce una intensa emoción verme ahora aceptado entre ellos.

Mi agradecimiento es aún mucho mayor porque este acto supone también el ingreso de la Inmunología como nueva disciplina en esta casa. Especialidad joven pero de importancia rápidamente creciente, se encuentra aún poco extendida en la red hospitalaria española, y es prácticamente inexistente como disciplina diferenciada en nuestra Universidad. El hecho de que tome ya carta de plena naturaleza en esta Real Academia, habla de cómo esta Corporación mira al futuro y atiende al progreso de la Medicina. Quiero personalizar en los Profs. Botella y Matilla, Presidente y Secretario Perpetuo, y artífices máximos de la actual renovación de esta Corporación, mi reconocimiento por ello.

Estudié la Licenciatura en la Universidad Complutense de Madrid y varios de los que allí fueron mis maestros se sientan hoy aquí con nosotros. Si de todos guardo un maravilloso y agradecido recuerdo, permítaseme mencionar la enorme admiración que entre todos los alumnos despertaban la ilusión infatigable y unas dotes «casi mágicas» para la transmisión del conocimiento, de los profesores Orts LLorca, Botella y Lain Entralgo. Sus clases eran un acontecimiento que ningún alumno se quería perder.

No puedo olvidar tampoco a mi maestro el Dr. Ortiz Masllorens. Creador de uno de los primeros Servicios de Inmunología de nuestro país (en la Fundación Jiménez Díaz), ha luchado toda su vida por difundirla y hacerla equiparable a la de los países más avanzados. Trabajador incansable y espléndido docente, la inmunología española le debe buena parte de su actual desarrollo.

Quiero dar también especialmente las gracias a los Profs. Schuller, Espinós y García Pérez. El primero ha sido siempre un encendido defensor de la interrelación entre la investigación básica y la clínica y con enorme generosidad ha contribuido al desarrollo de grupos de investigación básica en los hospitales por donde ha pasado. Mi hospital, el Hospital Clínico de Madrid sigue siendo un buen ejemplo de ello. Gracias, al Prof. Espinós por su reconocimiento constante del valor y la importancia de la Inmunología y su defensa de la misma. Y a D. Antonio García Pérez, por su amistad de siempre y por su amabilidad en contestar en nombre de esta Academia a mi discurso de ingreso. Los tres fueron además quienes con su firma avalaron mi presentación a esta Corporación.

Quiero asimismo mencionar especialmente a M.^a Angeles Figueredo, José Luis Subiza y todos aquellos compañeros y colaboradores que han hecho posible los trabajos surgidos a lo largo de estos años. La investigación ha dejado de ser tarea individual, para convertirse en el resultado de un esfuerzo complejo y necesariamente colectivo.

Pero, sin ningún género de dudas, la persona que más influyó en mi formación, desde cualquier punto de vista, y por la que hoy estoy aquí, fue mi padre, José Gómez Orbaneja. No me corresponde a mí hablar de su valía científica o de sus méritos académicos. Sólo quiero resaltar su rectitud, su integridad, su amor al trabajo y su capacidad de sacrificio. A nadie le exigió más que a sí mismo. Siempre fue el primero en poner su dedicación y su esfuerzo al servicio de los demás. Recuerdo como si fuera hoy, el día de su

ingreso en esta Real Academia, hace ya casi doce años. Fue una de las mayores alegrías de su vida, y pienso que ello ha pesado decisivamente en mi presencia hoy aquí. De él aprendí a querer y respetar esta casa, y estoy seguro que también en él pensaron aquellos que me eligieron para este sillón. Venía asiduamente y con ilusión a las sesiones de esta Corporación y preparaba con especial cuidado sus contribuciones a la misma. Aquí se encontraban muchos de sus mejores amigos; pidiendo disculpas por no citarlos a todos, permítaseme personificarlos en los Profs. García-Conde, Gil-sanz y Durán Sacristán. La relación de mi padre con ellos se remontaba a tiempos particularmente lejanos, y el cariño y el respeto recíproco que se profesaban hacen que, todavía hoy, yo siga asociándolos siempre mentalmente con él.

Dado que accedo a un sillón de nueva creación y que es la primera vez que la Inmunología constituye un área independiente dentro de esta Real Academia, quisiera comenzar mi conferencia haciendo unas consideraciones sobre que es y como empezó esta disciplina.

ORÍGENES DE LA INMUNOLOGÍA

La inmunología es la rama de la biología que estudia los mecanismos de defensa del organismo frente a los agentes extraños. Los microbios por su carácter parásito en el individuo. Tradicionalmente ha tratado del conocimiento de los sistemas de defensa que existen en los organismos, que permiten tal o cual respuesta frente a los agentes extraños que provienen del mundo exterior. La inmunología es una ciencia que surge a partir de la necesidad de comprender y explicar los fenómenos que se producen en el organismo cuando éste se enfrenta a un agente extraño y la respuesta que éste genera. Inicialmente se estudió la inmunidad y la enfermedad. Posteriormente se descubrieron muy pronto los anticuerpos que se producen en el organismo frente a los agentes extraños. La inmunología se desarrolló a partir de la necesidad de comprender y explicar los fenómenos que se producen en el organismo cuando éste se enfrenta a un agente extraño y la respuesta que éste genera. Inicialmente se estudió la inmunidad y la enfermedad. Posteriormente se descubrieron muy pronto los anticuerpos que se producen en el organismo frente a los agentes extraños. La inmunología se desarrolló a partir de la necesidad de comprender y explicar los fenómenos que se producen en el organismo cuando éste se enfrenta a un agente extraño y la respuesta que éste genera.

ORIGENES DE LA INMUNOLOGIA

La Inmunología es la rama de la biología que estudia los mecanismos internos de defensa de los seres vivos. Los mecanismos por los cuales protegen su individualidad. Tradicionalmente ha tratado casi exclusivamente de los sistemas de defensa presentes en los vertebrados, que guardan todas características generales comunes. El nombre proviene del Latín «immunitas» (noción de estar exento de ciertos servicios, gravámenes o cargas debidas al estado) y es difícil precisar cuando esta idea comenzó a estar en relación con la medicina y la enfermedad. Indudablemente desde muy antiguo se sabía que si un individuo padecía determinadas enfermedades, y se recuperaba, ya no volvía a padecerlas. Tucídides ya escribió a propósito de una plaga en Atenas en el año 430 A.C. que «...ninguno padecía la enfermedad dos veces, o, si lo hacía, la segunda vez no era nunca mortal. Estas personas no solo recibían la felicitación de los demás, sino que, en su júbilo, llegaban a imaginar que ya quedarían protegidos de cualquier otra posible enfermedad». Por supuesto, ya el propio Tucídides reconocía, y los propios interesados llegaban pronto a comprobar, que eso no era exactamente así, y que la característica más importante de la inmunidad es su *especificidad*. La inmunidad frente a una enfermedad no protege en absoluto contra las demás.

Los primeros intentos de inmunización también se pierden en el tiempo. Los antiguos chinos ya hacían inhalar a sujetos sanos un polvo preparado a partir de costras secas obtenidas de un paciente con viruela. Los comerciantes y los diplomáticos ingleses relataron esta antigua práctica en Londres, donde llegó a ser comunicada en la «Royal Society» en el año 1700. Pero la recomendación no fue atendida y, salvo algún caso muy excepcional, no llegó a ser puesta en práctica, pese a que la enfermedad causaba enormes estragos en aquella época.

La Inmunología como ciencia podemos decir que comienza con la publicación por Edward Jenner, un médico rural inglés, en 1798 de un librito de 70 páginas (*An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccinae*) en el que describía su experiencia con lo que él llamó *vacuna* (del latín *vacca*). Relataba su observación de que las cuidadoras de vacas no padecían la viruela humana, pero mostraban sin embargo marcas en las manos de haberse contagiado de la vacuna de las vacas. El, entonces, comenzó a provocar este contagio con la vacuna para proteger a individuos sanos contra la viruela. Este tipo de vacunación ya sí fue adoptado por los médicos ingleses y supuso un enorme triunfo sobre la enfermedad.

Después de este éxito inicial, la inmunología quedó detenida durante casi todo el siglo XIX a la espera del avance de la microbiología, que guiada por Louis Pasteur luchó por convencer al mundo científico de que las enfermedades infecciosas eran producidas por microorganismos. La comunicación por este científico en 1880 de la inmunización profiláctica contra el cólera de las gallinas marca el definitivo despegue de la inmunología, y de la inmunización contra numerosas enfermedades.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA INMUNE

El sistema inmune es un sistema tremendamente complejo, que recuerda en su complejidad al sistema nervioso. A este respecto ya es digna de resaltar la terminología usada al denominar las características más sobresalientes del sistema inmune. Se habla de: la capacidad de reconocimiento y discriminación, la memoria y la tolerancia.

El reconocimiento y la discriminación se logran merced a la presencia de receptores en la superficie de los linfocitos. Estos receptores, diferentes para cada clon celular, son capaces de interac-

cionar de forma específica con prácticamente cualquier molécula y de no confundirla con ninguna otra, incluso si ambas poseen un enorme parecido estructural (*especificidad*). Además el sistema guarda memoria de ese evento y, si entra de nuevo en contacto con el mismo antígeno, es capaz de producir una respuesta mucho más rápida, intensa y eficaz (respuesta secundaria) que protegerá ante una nueva infección (*memoria*). Finalmente y pese a que es capaz de reconocer y eliminar cualquier molécula, sabrá distinguir las que son propias del huésped y las aceptará sin elaborar una respuesta que tienda a eliminarlas (*tolerancia*).

Conocer cuáles son los mecanismos que permiten a la respuesta inmune tener el grado de precisión y complejidad que ha alcanzado es algo que está costando enormes esfuerzos tanto a nivel experimental, como a nivel conceptual. A lo largo del último siglo se ha visto como el conocimiento inmunológico avanzaba gracias a la formulación de teorías, tremendamente imaginativas, sobre las que se basaban los experimentos que han ido ampliando nuestro conocimiento. Curiosamente un mayor número de datos, en muchas ocasiones, ha dado lugar a nuevas teorías que en vez de acercarse más a lo que finalmente ha demostrado ser la realidad, se alejaban de ella.

En el momento actual podemos decir que hay aspectos, como el de los mecanismos responsables de la diversidad y especificidad del sistema inmune, que han sido ya totalmente esclarecidos, mientras que hay otros, como las bases de la memoria y la tolerancia, en los que nos seguimos debatiendo entre teorías, frecuentemente contrapuestas, de forma semejante a lo que podía ocurrir hace cincuenta o cien años.

Diversidad: naturaleza clonal de la respuesta inmune

Sin duda fue Paul Ehrlich, en Berlín, quien primero se planteó las grandes incógnitas de la respuesta inmune y quien ya elaboró hace casi un siglo teorías que se acercaron sorprendentemente a las ideas que tenemos en la actualidad. En lo que se refiere a la formación de anticuerpos, con su «teoría de las cadenas laterales» defendió que determinadas células (aún no se sabía cuáles) debían tener en su membrana una gran cantidad de «cadenas laterales» capaces de interactuar con antígenos diferentes. La llegada de un antígeno y su interacción con una determinada cadena lateral

haría que las células comenzaran a producir esta en grandes cantidades (1). Esta teoría que ya preveía que el anticuerpo, o receptor para el antígeno, estaba preformado en el organismo antes de la llegada del antígeno y que era éste el que le seleccionaba, al unirse a él, para que fuera producido en la respuesta (*teoría selectiva*), fue pronto considerada como excesivamente fantasiosa debido al elevadísimo número de antígenos para los que deberían existir estas estructuras complementarias. Esto dio paso a las *teorías instructivas* que defendían que los antígenos actuarían como moldes que impondrían una determinada estructura a los anticuerpos para que interaccionaran con ellos. Según estas teorías las células no estarían preprogramadas para producir anticuerpos con una especificidad determinada.

No fue hasta los años '50 cuando los otros dos grandes teóricos de la inmunología de este siglo formularon nuevas teorías selectivas que fueron progresivamente imponiéndose y acabaron por desplazar totalmente a las teorías instructivas. Primero fue Niels Jerne en 1955 con su *«teoría de la selección natural»* (2); poco después F. Macfarlane Burnet, en 1959 con su *«teoría de la selección clonal»* (3).

La *teoría de la selección clonal* establece que la capacidad para reconocer a cada inmunógeno reside en células o líneas celulares (clones) independientes. Y cada clon (o cada linfocito) sólo produce receptores con una especificidad y que ya está preprogramado para esa especificidad antes del encuentro con el antígeno. Esta teoría que tuvo el enorme mérito de dejar definitivamente establecido lo que hoy es el principio más importante sobre el que se asienta la inmunología: el concepto de clonalidad de la respuesta inmune, dejaba sin resolver la incógnita de cómo podría ser almacenada en el genoma la información para toda la enorme diversidad existente en el sistema inmune. Sin embargo, recientemente y en uno de los mayores logros de la inmunología en los últimos años, se han logrado esclarecer las bases moleculares de la especificidad y los mecanismos que generan la diversidad del sistema inmune. Han sido finalmente los trabajos de S. Tonegawa (4) los que han aclarado que el gen que codifica cada una de las cadenas de los receptores para el antígeno está compuesto a partir de la reordenación de varios genes, lo que permite que unos pocos cientos de fragmentos génicos den lugar a un número muchísimo mayor de receptores diferentes para el antígeno, ya que cada uno de estos está codificado por cinco fragmentos (en los linfocitos B, las in-

munoglobulinas por tres para la región variable de la cadena pesada: V, D, y J y dos para la región variable de la cadena ligera V y J; en los linfocitos T dos para la cadena alfa: V y J y otros tres para la cadena beta: V, D y J). Además existen otros mecanismos que aumentan mucho esta variabilidad como es la inexactitud en la unión de estos fragmentos génicos y, en el caso de las inmunoglobulinas, la gran frecuencia de mutaciones en estos genes (mayor que la de ningún otro gen del organismo).

Memoria

La memoria inmunológica es definida como la capacidad de generar una respuesta inmune más eficaz después de un segundo encuentro con un antígeno. Como el resto de las características del sistema es una propiedad de los linfocitos B y T. En ambas poblaciones la memoria se adquiere mediante proliferación y diferenciación de los clones celulares que responden a un estímulo antigénico específico. Y aunque los mecanismos que conducen a ella y las propiedades de esos linfocitos que se han diferenciado a células de memoria no son bien conocidos, se sabe que son diferentes para cada una de las dos poblaciones, si bien guardando ciertas analogías (5).

En cada una de estas poblaciones linfocitarias hay pues tres estadios principales de diferenciación: un primero de células vírgenes que todavía no han entrado en contacto con el antígeno (o los antígenos) para el que tienen receptores específicos; y tras este estímulo y la consiguiente proliferación del clon, las células se diferencian simultáneamente en dos direcciones, una a células efectoras, encargadas de mediar la respuesta, y otra a células de memoria, encargadas de perdurar en el tiempo para tener preparada una respuesta secundaria que se producirá si el mismo antígeno entra de nuevo en contacto con el sistema inmune.

En el caso de los linfocitos T la producción de linfocinas varía entre la respuesta primaria y la secundaria, como también varía el isotipo de los anticuerpos producidos por los linfocitos B. Y las células de memoria de ambas poblaciones responden más rápidamente, con mayor intensidad y al estímulo de menores cantidades de antígeno, pero merced a mecanismos diferentes: los linfocitos B por un aumento de la afinidad de sus receptores, y los T por cambios en sus moléculas de adhesión.

La consecuencia es una respuesta más rápida, más eficaz y más duradera que impide o atenúa una segunda infección por un germen que ya haya entrado previamente en contacto con el sistema inmune.

Linfocitos B de memoria

Poseen en su membrana algunos marcadores que los diferencian de los linfocitos B vírgenes. Fundamentalmente tienen concentraciones altas de MEL-14 y carecen de J11d. El primero de estos marcadores es una molécula de adhesión que les permite atravesar las vénulas de los ganglios linfáticos y penetrar en éstos desde la circulación sanguínea. El J11d se encuentra en linfocitos B vírgenes pero no en los B de memoria. Estudios recientes separando ambas poblaciones según posean o no este antígeno sugieren que no derivan la una de la otra, sino que se diferenciarían de forma independiente (6).

Los anticuerpos producidos en las respuestas primarias y secundarias también tienen características que permiten diferenciarlos. Expresan combinaciones diferentes de genes Vh, y en los segundos, que son predominantemente IgG en lugar de IgM, han ocurrido numerosas mutaciones que están ausentes en los primeros. Las mutaciones somáticas en los genes para las inmunoglobulinas de los linfocitos B necesitan para producirse de la cooperación de los linfocitos T y de una estimulación antigénica y conducen a la obtención de receptores con una mucho mayor afinidad para el antígeno (7).

Linfocitos T de memoria

Se diferencian de los linfocitos T vírgenes porque ambos tipos presentan isoformas distintas del antígeno de superficie CD45. La forma CD45RA (205-220 kD) está presente en la superficie de los linfocitos T vírgenes y la CD45RO (180kD) en los de memoria, existiendo anticuerpos monoclonales capaces de detectar ambas en los linfocitos T humanos. Se ha visto que las células CD45RA+ pueden transformarse en las células CD45RO+, pero no al contrario y que las CD45RO+ se estimulan con concentraciones mucho menores de antígeno y que son mucho más potentes funcionalmente (8).

Se han observado toda una serie de interesantes diferencias entre CD45RA+ y CD45RO+ que pueden explicar sus diferencias funcionales. Estas últimas expresan en su superficie una mayor cantidad de moléculas de adhesión (CD2, LFA-1, LFA-3, CD44, ICAM-1 y VLA-4,5 y -6). Además en estas células CD4, CD45 y TCR están asociados en su superficie formando un complejo. Estas dos propiedades facilitan enormemente la activación, ya que las moléculas de adhesión son esenciales para contribuir a la unión con la célula presentadora del antígeno, y el reconocimiento de éste y su unión a él, y la existencia del complejo formado entre CD4, CD45 y TCR proporciona mucha mayor eficacia a la activación celular por el antígeno.

También sabemos que, por tener moléculas de adhesión diferentes en su membrana, estas dos poblaciones recirculan por el organismo de forma diferente. Las células CD45RA+ poseen en su membrana el receptor LAM-1 (= MEL-14 en ratones) que les permite atravesar las vénulas postcapilares de los ganglios linfáticos y salir de la circulación sanguínea para quedar en el ganglio a la espera de su posible encuentro con el antígeno. Como el número de células de los clones que no han interactuado nunca con su antígeno es pequeño, les resulta mucho más eficaz buscarle en esos filtros que son los ganglios linfáticos y el bazo.

Las células T de memoria, por el contrario, en mucho mayor número y dispuestas a una respuesta mucho más rápida, no tienen apenas LAM-1 por lo que tienen muchas más dificultades para entrar en el ganglio. Pero gracias a sus otras moléculas de adhesión (fundamentalmente VLA-4, CD44 y LFA-1) se unen fácilmente a otras superficies endoteliales, lo que les permite atravesar la pared capilar en muchos órganos (piel, pulmón, aparato digestivo etc...) y localizarse en ellos para vigilar la aparición de antígeno. Allí donde haya inflamación, los endotelios inflamados van a incrementar el número de sus propias moléculas de adhesión, complementarias con las que tienen los linfocitos de memoria, para facilitar su paso a los tejidos (9).

Las células CD45RO+ no solo tienen mucha más capacidad para activarse sino que parecen estar, en parte al menos, en continua activación. Y se ha comprobado que las células T, después de ser activadas, adquieren las características de las células de memoria CD45RO+.

Entre las características de estas células RO+ están el poseer en su superficie moléculas que, en los linfocitos T, sólo se expresan cuando están activados (IL-2R, HLA clase II). Esto ha hecho pensar que tal vez la memoria inmunológica se mantenga, no tanto por la vida muy larga de las células de memoria, sino porque éstas sean continuamente reestimuladas y que su fenotipo no sea más que el reflejo de esta activación. Aunque no se sabe que podría mantener a las células de memoria repetidamente estimuladas, se piensa en diversas posibilidades, todas basadas en la enorme facilidad que tienen estas células para activarse: (a) mínimas cantidades de antígeno que puedan conservarse en las células presentadoras; (b) reactividades cruzadas; (c) interacciones idiotipo-antiidiotipo.

En este caso habría que admitir que si cesa la activación la célula CD45RO+ volvería a tener fenotipo CD45RA+. Existen algunos datos en estudios en ratas que apoyan esta posibilidad. Esto indicaría que habría células de memoria de larga vida CD45RA+, que ya no tendrían la facilidad para activarse de las CD45RO+, pero que pertenecerían a clones expandidos, que han tenido una previa experiencia con el antígeno (8).

Separando linfocitos de la subpoblación CD4+ en base a la isoforma del CD45 que presentan, se ha observado que los CD45RA+ sólo producen IL-2 en respuesta a la estimulación (por mitógenos o anticuerpos monoclonales anti-CD3), mientras que los CD45RO+ producen grandes cantidades de IL-2, IL-4 e IFN-gamma (10). Esta parece ser la razón por la que los T vírgenes no puedan actuar como cooperadores en la producción de anticuerpos por los linfocitos B, mientras que los CD45RO+ sí lo hacen. Por eso en un primer momento se les denominó a los CD4+CD45RA+ «inductores de la supresión» (11).

Tolerancia

A) *La autoinmunidad como fenómeno imposible: El «horror autotoxicus»*

Fue también Paul Ehrlich, quien primero formuló la idea de que el sistema inmune podría resultar muy peligroso para el propio organismo si fuera capaz de producir una respuesta frente a sus propios tejidos, y acuñó el término «horror autotoxicus» para referirse a los posibles mecanismos para evitar este peligro:

«... por ejemplo, resulta difícil de creer y no ha sido comprobado clínicamente, que si un individuo tiene una amplia hemorragia interna la absorción de esta sangre cause la formación de un veneno para su propia sangre que destruya al resto de sus células sanguíneas. No puede ser negado que el organismo evita esto mediante ciertos procedimientos de regulación; se puede encontrar justificado hablar de «horror autotoxicus» del organismo. Pensamos que el estudio de estos mecanismos reguladores es de la mayor importancia y de acuerdo con nuestras actuales investigaciones o bien la desaparición de receptores o la presencia de auto-antitoxinas debe ser el más importante» (12).

Como vemos Ehrlich se refería muy claramente en su escrito al «horror autotoxicus» como «mecanismos reguladores» que evitarían la aparición de autoinmunidad, e incluso hacía referencia a conceptos tan actuales y tan importantes en el mantenimiento de la tolerancia como «desaparición de receptores» (que hoy podría leerse como delección clonal) o auto-antitoxinas (referencia a lo que hoy llamamos anticuerpos anti-idiotipo). Sin embargo sus ideas fueron malinterpretadas y simplificadas por sus seguidores y su «horror autotoxicus» quedó como sinónimo de que la autoinmunización era imposible. Esto se convirtió en un dogma e hizo que durante casi cincuenta años nadie se volviera a plantear el problema.

B) *La autoinmunidad como fenómeno patológico: Los clones prohibidos*

En 1956 la publicación de dos trabajos relacionados entre sí iba a cambiar totalmente esa idea de que la autoinmunidad era imposible. Primero Rose y Witebsky descubrieron que conejos inmunizados con su propia tiroglobulina o con extractos de su propio tiroides en adyuvante, producían anticuerpos antitiroglobulina y desarrollaban tiroiditis (13). Seguidamente Roitt y Doniach publicaron que los enfermos con tiroiditis de Hashimoto tenían también anticuerpos anti-tiroglobulina (14).

Hay que mencionar que Rose ha relatado como el primero de estos trabajos tardó tiempo en publicarse porque las revistas a las que era enviado lo rechazaban indicando que era «bien sabido que la autoinmunización descrita en el trabajo era imposible, y que

debía de tratarse de un artefacto de laboratorio» (15). Finalmente, y gracias a que el propio Witebsky era de la escuela de Ehrlich (su maestro Hans Sachs había sido discípulo de aquél) y había defendido durante muchos años la doctrina del «horror autotoxicus» acabó el trabajo por ser publicado en el *Journal of Immunology* en junio de 1956.

Y tras Ehrlich, fue de nuevo Burnet el que se hizo la pregunta que nos seguimos haciendo hoy día: ¿Cómo puede el sistema inmune reconocer y destruir cualquier antígeno extraño y sin embargo no elaborar una respuesta dirigida contra moléculas del propio organismo, en muchas ocasiones enormemente parecidas a las extrañas? En su libro *The antibody production*, publicado en 1949 (16), sugirió que la capacidad de responder o no frente a un anticuerpo debía ser algo adquirido a lo largo del desarrollo del individuo. Durante la vida fetal, cuando el sistema inmune aún no tiene capacidad para producir una respuesta, entraría en contacto con los antígenos propios. Y se haría tolerante para ellos. Su teoría propugnaba que si un antígeno extraño al organismo era presentado al sistema inmune en esa época, es decir, antes de que el sistema madurara, se produciría también una tolerancia específica para ese antígeno. Esto fue demostrado años más tarde por Sir Peter Medawar y ambos obtuvieron por ello el premio Nobel en 1960.

Su teoría fue modificada y ampliada en su libro *The clonal selection theory of acquired immunity* («La teoría de la selección clonal de la inmunidad adquirida») de 1959 en el que postulaba que el reconocimiento de cada antígeno reside en células o líneas celulares (clones) independientes. Durante la vida fetal los clones, todavía inmaduros, que se encontraran con el antígeno para el cual son específicos, serían eliminados («delección clonal») por lo que todos los clones con reactividad para antígenos propios desaparecerían (habló de «clones prohibidos»). Posteriormente sólo una mutación, que variara la especificidad de un clon, haciéndolo autorreactivo, podría hacer que existiera una respuesta frente a nuestros propios tejidos.

Esta teoría, aunque propugnaba la desaparición de todos los clones autorreactivos y explicaba la tolerancia inmunológica por algo muy parecido a uno de los mecanismos sugeridos por Ehrlich: la desaparición de receptores (delección clonal), ya dejaba abierta la puerta a que en condiciones patológicas (mutación) pudiera existir reactividad contra antígenos propios.

C) *La autoinmunidad como fenómeno fisiológico: los autoanticuerpos naturales*

Probablemente el hecho de que la inmunología se haya desarrollado a partir de la observación de la respuesta inmune en las enfermedades infecciosas, haya hecho que los conceptos de reconocimiento y respuesta encaminada a la eliminación del antígeno hayan ido siempre unidos. Por eso la teoría de que cualquier clon autorreactivo podía producir daño y debía ser eliminado en la vida embrionaria, y de que todo anticuerpo que pudiera aparecer era consecuencia de una mutación genética que daba lugar a un clon prohibido, encajaba perfectamente en el sentir del momento. Pero toda teoría da lugar inmediatamente a experimentos que se basan en ella y tratan de comprobarla o rebatirla. Y pronto se acumularon las observaciones que hacían que la *teoría de la delección clonal* de Burnet no se pudiera mantener tal y como estaba formulada. Entre ellas cabe destacar:

a) La propia observación de Witebsky y Rose de que todo conejo inmunizado con extractos de tiroides en adyuvante desarrollaba autoanticuerpos y una tiroiditis (13). Esto ya implicaba que en el repertorio de linfocitos debían existir algunos que reconocían a los antígenos propios y producían la respuesta autoinmune. Pronto aparecieron otras observaciones que mostraban cómo se podían generar de forma similar otras enfermedades autoinmunes.

b) Estudios que demostraban, con antígenos marcados, que en la circulación existían linfocitos B que reconocían determinados autoantígenos, como por ejemplo la tiroglobulina (17).

c) Hallazgo de diversos autoanticuerpos en el suero de personas normales, especialmente de edad avanzada (18).

d) La producción de autoanticuerpos en respuesta a la inyección de activadores policlonales de linfocitos B en animales o a la activación de estas células «in vitro», lo que indica la existencia de células autorreactivas (19).

e) La producción de autoanticuerpos por hibridomas obtenidos a partir de linfocitos B de sujetos normales (20).

Finalmente dos nuevos conceptos aparecieron en los años '70 que vinieron a indicar que el reconocimiento de estructuras propias no sólo es posible, sino que resulta imprescindible para el funcionamiento del sistema inmune: La restricción MHC y la red idiotípica.

a) *Restricción MHC*: los linfocitos T solo reconocen y responden frente a antígenos que les sean presentados por moléculas codificadas por genes de la región MHC (complejo mayor de histocompatibilidad), es decir, en el hombre, por moléculas HLA (21). Esto significa que los receptores para antígeno, de la superficie de los linfocitos T, reconocen estructuras propias.

Hoy sabemos que estructuralmente las moléculas HLA se caracterizan por poseer una hendidura en su parte más distal en la cual pueden albergar péptidos obtenidos por el procesamiento de antígenos por la propia célula, y que su función consiste en presentar estos antígenos a los linfocitos T sobre la superficie celular. Para ello, al ser producidas, las moléculas HLA se unen en el retículo endoplásmico a péptidos obtenidos por la digestión enzimática de antígenos y los transportan a la superficie celular. Las moléculas HLA clase I, presentes en todas las células del organismo, se unen en el retículo endoplásmico a productos de la propia célula, mientras que las moléculas HLA clase II, presentes en linfocitos B, células dendríticas y células de la serie monocito/macrófago, se unen en el retículo endoplásmico a la llamada cadena invariante (X). Esto evita que puedan unirse a otros péptidos endógenos. Más tarde, en los endosomas, esa cadena X es degradada proteolíticamente y en su lugar se unen péptidos obtenidos del procesamiento de antígenos exógenos, que son los que van a ser presentados en la superficie celular (22).

b) *La red idiotípica*: Neils Jerne que, con su teoría de la selección natural, ya había asentado las bases para el gran principio en el que se basa la inmunología moderna (la selección clonal) completa esta visión casi veinte años más tarde, en 1974, exponiendo su teoría acerca de como el sistema inmune evita dañar lo propio. Y propone una idea casi diametralmente opuesta a la de Burnet (23). El piensa que puesto que se acepta que el sistema inmune tiene receptores preparados para reconocer cualquier posible antígeno extraño, es decir complementarios para cualquier estructura, necesariamente estos receptores van a reconocerse los unos a los otros. Tiene que haber receptores complementarios entre sí. Si el sistema inmune, siguiendo la teoría de la selección clonal de Burnet, eliminara todos los clones reactivos contra todos los receptores de sus propias células, acabaría eliminando un número tan enorme de sus células que produciría grandes lagunas en su capacidad para reconocer antígenos extraños. Por tanto para poder reconocer

a cualquier antígeno extraño es necesario que el sistema se reconozca a sí mismo.

Dado que la porción variable de los receptores de la superficie de los linfocitos es denominada idiotipo, Jerne explicó que éstos, que necesariamente van a interactuar los unos con los otros, acabarán formando una especie de red que él llamó la red idiotípica (*the idiotypic network*). Estas múltiples interconexiones servirían para que los clones interactuando, se regularan los unos a los otros, y el sistema se mantuviera en equilibrio. Sólo la llegada de un antígeno extraño al organismo provocaría la respuesta de los clones que lo reconocieran. La proliferación de estos clones haría aumentar el número de sus células, lo que a su vez estimularía a los clones complementarios. Esta respuesta contra unos idiotipos determinados, *respuesta anti-idiotípica*, frenaría la proliferación de los primeros clones, y ayudaría a regular la respuesta y a que, una vez desaparecido el antígeno, se restableciera el equilibrio.

Esta teoría fue enormemente revolucionaria en su momento, ya que prácticamente no contaba con ningún soporte experimental y contenía además conceptos que chocaban frontalmente con las ideas imperantes. Mencionemos dos fundamentales: de un lado otorgaba a los anticuerpos (en realidad a todos los receptores para el antígeno, tanto libres como en la superficie celular) una doble función: no sólo se combinarían con antígenos, sino que también, simultáneamente, se comportarían como verdaderos antígenos, siendo reconocidos y estimulando la producción de otros anticuerpos. Y estas dos funciones realizadas simultáneamente, en el mismo organismo, sería lo que mantendría la regulación del sistema inmune (24).

El otro concepto absolutamente nuevo que introdujo Jerne con esta teoría fue el de *imagen interna* (23, 25). Si un anticuerpo dirigido frente a un antígeno extraño era capaz también de reconocer idiotipos propios, alguno de estos tendría un determinante antigénico, una pequeña zona, idéntica a la del antígeno extraño, o que sería reconocida como idéntica. Esta zona él la denominó imagen interna. Y éste es un concepto de extraordinaria importancia en inmunología y que ya ha sido comprobado. Tenemos en nuestro sistema inmune, en pequeñísimas cantidades, receptores que son reconocidos como idénticos a determinadas zonas de antígenos extraños, y podemos producir anticuerpos que simulen cualquier posible antígeno extraño y que sean reconocidos por el sistema inmune como si fueran aquéllos.

Esta teoría, que se ha ido asentando de forma muy lenta en el pensamiento inmunológico, hizo que a Jerne le fuera otorgado el premio Nobel de Medicina en 1984, y constituye hoy la teoría más válida sobre la regulación del sistema inmune y una fuente inagotable de ideas e hipótesis experimentales encaminadas a resolver los grandes problemas que hoy tiene planteados la inmunología: la discriminación entre lo propio y lo no-propio y la regulación del sistema, de cara a su posible manipulación.

ORIGEN GENETICO DE LOS AUTOANTICUERPOS

La región combinante con el antígeno, de las moléculas de anticuerpo y también de los receptores para el antígeno en la superficie de los linfocitos B y T, está formada por las regiones variables de las dos cadenas que lo componen. Cada una de éstas a su vez está codificada por un gen resultante de la reordenación de tres fragmentos génicos (dos en el caso de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas y las cadenas alfa del TCR). De estos fragmentos denominados V, D y J, la mayor variabilidad se encuentra a nivel de los fragmentos V que son además los que codifican la porción más larga de esa región variable (99 de los alrededor de 110 aminoácidos de que consta), por lo que son los más importantes para definir el idiotipo y la especificidad del anticuerpo (26).

El complejo de genes que codifican a la cadena pesada de los anticuerpos está localizado en el hombre en el brazo largo del cromosoma 14 y comprende aproximadamente unas 2000 Kb de DNA (27). En este complejo hay aproximadamente unos 250 segmentos Vh, 8 Jh (de los cuales 6 son funcionantes) y un número no conocido pero en cualquier caso superior a 20 de Dh (28). Los segmentos Vh han sido clasificados en 6 familias, de muy diferente tamaño, ya que Vh1 y Vh3 comprenden más de 100 genes cada una y Vh4, Vh5 y Vh6 no llegan a la docena (29).

Al descubrirse que existían procesos patológicos producidos por autoanticuerpos, se planteó la cuestión de si los sujetos que los padecían tenían genes específicos, responsables de la aparición de esos anticuerpos, o si éstos estaban codificados por genes presentes en todos los individuos.

Los estudios realizados hasta la actualidad, tanto en ratones como en humanos de los genes que codifican a las inmunoglobulinas, buscando alteraciones o asociaciones entre haplotipo y autoin-

munidad, así como la demostración de que se pueden inducir enfermedades autoinmunes (tanto órgano-específicas, como semejantes al lupus eritematoso diseminado) en ratones normales, indican claramente que no hay relación entre esos genes y la aparición de enfermedades autoinmunes (30). Además, resultados demostrando idéntica secuencia de nucleótidos en los genes Vh que codifican a anticuerpos de individuos genéticamente distintos (31), llegan a la conclusión de que estos genes tienen muy poco polimorfismo en los seres humanos, lo que parece indicar que deben jugar algún papel fisiológico importante, que obligue a preservar su estructura (32). Por tanto, todos portamos más o menos idénticos genes de inmunoglobulinas en nuestro genoma y estos genes no influyen en la aparición de fenómenos y/o enfermedades autoinmunes.

Aunque los genes que codifican a las inmunoglobulinas, de la línea germinal de individuos con procesos autoinmunes, sean normales y estén presentes en todos los individuos, sigue siendo posible que los autoanticuerpos sean el producto de genes V específicos, no utilizados para respuestas frente a antígenos exógenos. Pero se ha comprobado que el mismo gen V es utilizado en autoanticuerpos y anticuerpos frente a antígenos exógenos, por lo que parece claro que ambos tipos de anticuerpos utilizan un mismo repertorio (30).

Al estudiarse los idiotipos de los autoanticuerpos, se ha visto que con frecuencia éstos tienen idiotipos compartidos (33), no sólo en el mismo individuo, sino en diferentes individuos de la misma especie, e incluso de especie diferente. También se ha comprobado que esto está en relación con su codificación por un mismo segmento génico V (por ejemplo, la gran mayoría de los factores reumatoides comparten el idiotipo Wa y son codificados por Vk3L), la mayoría de las veces sin mutaciones, tal como se encuentra el gen en la línea germinal (34). Esto ocurre fundamentalmente con autoanticuerpos obtenidos de sujetos que no padecen enfermedades autoinmunes (en el caso de los factores reumatoides, éstos eran obtenidos de enfermos con procesos linfoproliferativos B). Cuando se han estudiado autoanticuerpos de enfermos con procesos autoinmunes, junto a aquellos autoanticuerpos que no presentan mutaciones (35), se ha podido observar otros que sí las presentan (36). Esta presencia de mutaciones somáticas sólo, o muy especialmente, en los autoanticuerpos de los individuos que padecen enfermedades autoinmunes es muy importante, pues asemeja sus autoanticuerpos a los anticuerpos producidos en una respuesta frente a un antígeno

exógeno y establece una diferencia fundamental con los autoanticuerpos normalmente presentes en los individuos sanos.

La elevada frecuencia con que los autoanticuerpos comparten sus regiones V, y como consecuencia de ello comparten idiotipo, depende en primer lugar de la utilización preferente de algunas familias de genes Vh (en el ratón, fundamentalmente las localizadas más cerca del extremo 3') (37), pero podría estar en parte condicionada por requerimientos estructurales para generar una región combinante, ya que se ha observado una restricción similar en la respuesta frente a determinados haptenos.

Estudios recientes en monoclonales humanos obtenidos por transformación de linfocitos B con el virus de Epstein-Barr han venido a demostrar la utilización predominante de los genes Vh de las familias menos numerosas, y dentro de ellas de algunos genes concretos, tanto en los autoanticuerpos de sujetos sanos (sin mutaciones) como en los de los enfermos con procesos autoinmunes (con mutaciones muy numerosas en algunos casos) (28). También se ha visto un predominio de determinados genes Jh (28), así como de ciertos genes V de las cadenas ligeras (38). Estos genes, sin mutaciones, tal y como aparecen en la línea germinal, están muy predominantemente expresados tanto en autoanticuerpos como en el repertorio del feto (39). Esta correlación entre genes utilizados en autoanticuerpos y anticuerpos fetales sugiere que los autoanticuerpos naturales se originan muy precozmente en la ontogenia del individuo y que podrían tener un papel fisiológico importante. Así se piensa que el repertorio inicial podría verse continuamente estimulado por autoantígenos y por la reactividad cruzada de sus idiotipos, consiguiéndose así una mayor y más rápida expansión (40).

La importancia de este repertorio inicial está también apoyada por la constatación de que individuos no genéticamente relacionados presentan enormes similitudes en la secuencia de estos genes, lo que hablaría a favor de una presión a lo largo de la evolución para su conservación (40).

Otro dato a destacar es que estos mismos genes son los que aparecen en diversos tumores de células B, fundamentalmente en leucemias linfoides crónicas originadas en linfocitos B CD5+, y que codifican paraproteínas que frecuentemente tienen idiotipos compartidos con los anticuerpos naturales (41). La transformación neoplásica de estas células podría verse facilitada por la continua estimulación de estos clones por antígenos propios. De estos hallazgos

se deduce también la idea de que un número restringido de anticuerpos anti-idiotipo podría ser suficiente para el reconocimiento de los idiotipos de estos tumores y para su eventual tratamiento (38).

SELECCION DEL REPERTORIO DE ESPECIFICIDADES

La combinación al azar de los distintos fragmentos génicos que codifican la región variable de las cadenas de inmunoglobulinas, acaba conformando regiones combinantes, algunas de las cuales son capaces de interactuar con autoantígenos. Si bien la teoría de la delección clonal de Burnet establecía que estos clones eran eliminados por el propio sistema, la demostración, en individuos normales, de la existencia de células (B y T) capaces de interactuar con antígenos propios quitó credibilidad a dicha teoría. Entonces se pasó por una etapa, en los años setenta y comienzos de los ochenta, en que la selección clonal con eliminación de clones autorreactivos era seriamente discutida y la tolerancia inmunológica se creía basada únicamente en la capacidad del sistema para autorregularse a sí mismo merced a linfocitos T supresores (muy en boga durante esa época, y hoy, a su vez, cuestionados) y a interacciones idiotipo-antidiotipo.

El progreso tecnológico, que ha puesto a disposición de este tipo de estudios a los animales transgénicos, ha venido a demostrar que Burnet tenía buena parte de razón y que hay una selección clonal que permite eliminar a clones autorreactivos, si bien no a todos, sino únicamente a aquellos con mayor afinidad para antígenos propios, y más a los de linfocitos T que a los de poblaciones B.

Introduciendo información genética en animales, se puede conseguir que unas determinadas células o tejidos sinteticen un antígeno, de forma muy similar a como lo harían con un auténtico autoantígeno. Simultáneamente, en animales singénicos se puede hacer que sus linfocitos T o B expresen en su membrana receptores para dicho antígeno (introduciendo genes que codifican para TCR o inmunoglobulinas respectivamente) en lugar de los suyos propios. Afortunadamente cuando se realiza este tipo de experimentos siempre hay un 10-20 % de linfocitos que escapan a esta imposición y siguen expresando su propio repertorio, con lo que se conserva la competencia inmunológica de los animales. Cruzando ambos grupos se obtiene una descendencia doblemente transgénica en la que se

ha podido estudiar la capacidad del sistema para evitar la respuesta frente al «autoantígeno» (42).

Tolerancia T

En los experimentos en los que se ha estudiado la selección del repertorio de los linfocitos T, se ha observado que en el timo hay dos tipos de selección. Por un lado una selección positiva por la cual solo las células que son capaces de reconocer a las moléculas de HLA presentes en la superficie de las células epiteliales del timo proliferan y escapan de la muerte programada (apoptosis) a la que están abocados el resto de los timocitos (43). De otro lado existe una selección negativa por la cual son eliminados todos los clones que muestran una alta afinidad para péptidos procedentes de antígenos propios presentados por moléculas HLA propias (44). La primera es la responsable de que los linfocitos T maduros sólo sean capaces de reconocer antígenos presentados por esos mismos antígenos HLA (restricción HLA o restricción MHC) y la segunda de la tolerancia frente a autoantígenos (45).

Con los ratones transgénicos se ha demostrado que los clones de linfocitos T, reactivos, con elevada afinidad, para los antígenos presentados por el timo, son realmente eliminados (delección) y no solamente suprimidos funcionalmente. Sin embargo esto no elimina a todos los linfocitos T autorreactivos (46). Por un lado aquellos clones que reaccionen con escasa afinidad no son eliminados, con lo que se evita la destrucción de una parte excesivamente grande del repertorio, que pudiera hacer peligrar la respuesta inmune frente a antígenos exógenos. Además muchos antígenos propios no existen en el timo. De ellos algunos pueden aparecer en la circulación en cantidades suficientes como para ser transportados al timo, y ser presentados a los timocitos, pero otros, antígenos específicos de tejido que no pasan a la circulación, no pueden inducir tolerancia a nivel tímico. Experimentalmente se está estudiando si en estos casos se puede inducir tolerancia en la periferia (47, 48). Los primeros estudios con ratones transgénicos parecen demostrar que efectivamente esa tolerancia si se induce aunque el antígeno esté localizado en unas pocas células del organismo como por ejemplo las células beta del páncreas (46). Aunque los mecanismos por los que se llega a ella están aún sin aclarar, sabemos que en estos casos no se produce la eliminación del clon, sino tan sólo su inac-

tivación (anergia clonal) (48, 49). Esto hace que permanezcan en el organismo células con elevada afinidad para estos autoantígenos organoespecíficos, que, aunque no han podido ser nunca inducidas a responder, son potencialmente una fuente de autoinmunidad. Como en el caso de la selección clonal intratímica, aquí también los clones con baja afinidad para el autoantígeno no son tolerizados, persistiendo su autorreactividad.

Este tipo de tolerancia periférica podría también contribuir a debilitar o eliminar la respuesta inmune frente a tumores, tejidos trasplantados o infecciones muy crónicas. El conocimiento de sus mecanismos puede ser pues de enorme utilidad para poder romperla y aumentar la respuesta inmune frente a antígenos tumorales o infecciones, o potenciarla y facilitar la supervivencia de injertos (47).

Si bien al hablar de tolerancia o de respuesta del sistema, habitualmente se hace referencia a antígenos, los linfocitos, en realidad, lo que reconocen son determinantes antigénicos (epitopos). Los antígenos propios (al igual que los extraños) son procesados por células presentadoras, que seleccionan pequeños péptidos capaces de unirse a sus moléculas de HLA, para presentarlos a los linfocitos T. Todo antígeno tiene una o dos regiones dominantes que inducen la mayor parte de la reactividad de las células T y un número mayor que induce el resto. Se ha comprobado que para un antígeno dado puede haber tolerancia para algunos de sus péptidos y no para otros.

Varios factores influyen en la selección de estas regiones dominantes. En el procesamiento del antígeno, unas regiones van a ser degradadas y otras quedarán preferentemente expuestas. De estas, diversos péptidos competirán para unirse a las moléculas de HLA. Aquellos que se unan con mayor facilidad serán presentados de forma más abundante. Dentro de las regiones dominantes, los péptidos presentados serán diferentes, dependiendo de las moléculas HLA, en los diferentes individuos.

Dado que para la adquisición de la tolerancia es necesaria la presentación por las mismas moléculas y de la misma forma que para la respuesta, es muy posible que sólo se adquiriera tolerancia para aquellos péptidos de los antígenos propios para los que la respuesta sería más eficaz y por lo tanto potencialmente más peligrosa (50).

Tolerancia B

Demostrado y totalmente aceptado que la selección en el timo de los clones de linfocitos T constituye un factor esencial en la tolerancia, no son tan evidentes las cosas en el caso de los linfocitos B. En efecto la demostración de la presencia de numerosos clones autorreactivos de linfocitos B ha hecho que la delección de clones B autorreactivos haya sido más discutida (51).

Por otra parte la evidencia de que las respuestas humorales necesitan de cooperación T, ha hecho pensar que la selección de los linfocitos B podría no ser necesaria. Sin embargo, el mantenimiento de clones B capaces de interactuar con antígenos propios con elevada afinidad podría provocar la aparición de autoanticuerpos tras el estímulo con antígenos extraños que compartan algún epitopo (reactividad cruzada) con antígenos propios y posean otros reconocidos como extraños por los linfocitos T. Datos experimentales recientes indican que esto es evitado mediante el aborto o la anergia de clones de linfocitos B que posean alta afinidad para epitopos propios (52).

En trabajos realizados con ratones transgénicos se ha visto que igual que ocurre con los linfocitos T, los clones de linfocitos B con receptores que reconocen antígenos presentes en células (ej. los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad del propio ratón) son eliminados (aborto clonal) en la propia médula ósea justo cuando los linfocitos pre-B pasan a linfocito B inmaduro y empiezan a expresar moléculas de inmunoglobulina (receptores) en su superficie (53).

En otros casos, fundamentalmente cuando el antígeno reconocido por los linfocitos B se presenta en forma soluble y no en la superficie de una célula, la tolerancia se adquiere por anergia clonal, sin la desaparición física del clon (54). En este caso los receptores IgM casi desaparecen de la superficie celular, persistiendo sin embargo los IgD.

A diferencia de los linfocitos T, los B, al proliferar y pasar a células de memoria, sufren mutaciones en sus genes V que modifican las regiones de reconocimiento de antígeno de sus receptores. Puede ocurrir entonces que un clon que previamente no era autorreactivo, o que lo era con una afinidad baja, pase a interactuar con antígenos propios con alta afinidad. Se piensa que para evitar estas células autorreactivas habría una segunda fase en la que se

podría producir tolerancia, durante el proceso de proliferación de estas células de memoria en respuesta al antígeno (55).

Superantígenos y su influencia en el repertorio

En 1973 H. Festenstein descubrió que podían producirse respuestas de linfocitos de ratón en cultivo frente a otros con idéntico Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC). A los antígenos responsables de esta estimulación los llamó antígenos menores estimuladores de linfocitos (MIs), ya que no estaban codificados en el MHC. Aunque en la época pasó desapercibido, más tarde se vió que estos antígenos juegan un papel muy importante en el desarrollo del repertorio de los linfocitos T.

La denominación de superantígenos les viene de que interactúan con una elevada proporción de los linfocitos T (alrededor del 10 %, mientras que en una respuesta convencional frente a un péptido presentado, los linfocitos T que responden son menos de 1/100.000) y de que su expresión en un ratón produce una delección masiva de linfocitos T.

Se ha comprobado que para ser reconocidos por los linfocitos T deben estar asociados a moléculas MHC clase II en la superficie de células presentadoras (56), por lo que las células que responden son fundamentalmente linfocitos T cooperadores. Sólo los linfocitos B, de entre las células presentadoras de antígeno, son capaces de presentar superantígenos en su superficie y la unión a las moléculas MHC clase II no es tan estricta como con los péptidos normalmente presentados por ellas, por lo que un mismo superantígeno puede asociarse a muchas de ellas (57). Interaccionan exclusivamente con los dominios Vbeta del receptor de los linfocitos T (58), siendo reconocidos por todos aquellos linfocitos T que posean un mismo dominio Vbeta.

En ratones que expresan un determinado superantígeno (ej. MIs-1) faltan todos los timocitos maduros y los linfocitos T que pudieran expresar los Vbeta capaces de interactuar con él, a pesar de que si están presentes, en el timo, timocitos inmaduros con este dominio (59).

Experimentalmente, en ratones transgénicos, se ha comprobado que la expresión de un nuevo superantígeno provoca la delección de linfocitos T, previamente presentes, y portadores de determinadas cadenas Vbeta (60).

Los superantígenos están codificados por genes que provienen de virus de tumores mamarios de ratones (MMTV), que probablemente causaron una infección y quedaron integrados en la línea germinal del ratón. Existen unos 30 provirus de MMTV conocidos y las cepas de ratones utilizadas habitualmente en el laboratorio tienen entre 3 y 8 integrados en su genoma (59). Estos han asumido la función de eliminar una parte del repertorio de linfocitos T, aquellos capaces de interactuar con los superantígenos propios (60).

Estos superantígenos también se encuentran en determinadas bacterias, y parecen representar una ventaja tanto para bacterias como para virus en su lucha por producir infecciones (59); los virus MMTV se propagan y proliferan en células B infectadas. Se piensa que al presentar éstas el superantígeno y estimular así a un gran número de T cooperadoras, estas células producirían linfocinas capaces de estimular al linfocito B infectado, facilitando así la replicación del virus. En las bacterias el efecto beneficioso es menos claro, pero posiblemente el estímulo masivo de células productoras de linfocinas produzca una toxicidad y un efecto inmunosupresor en el organismo invadido, que favorezca la infección (58).

En cuanto al papel que desempeñan en el ratón, éste es controvertido y algunos piensan que representan fósiles de virus que infectaron durante algún tiempo, sin beneficio para el huésped, pero sin daño manifiesto por la pérdida de una parte del repertorio T, dada la redundancia del reconocimiento inmunológico. Sin embargo, si han persistido desde probablemente algunos millones de años en el genoma de los ratones, hay que pensar que su papel, la delección de una parte del repertorio T, tenga alguna ventaja para el organismo. Y lo más probable es que suponga un sistema de defensa, precisamente contra esos virus y esas bacterias que ven facilitada su infección por la respuesta del huésped frente al superantígeno. La incorporación de algunos superantígenos por determinados individuos de una especie determinada, produciría la delección de la parte del repertorio T capaz de responder masivamente, protegiéndole frente a los microorganismos portadores del superantígeno (58).

Como se ve, todavía es muy poco lo que se sabe sobre el papel de los superantígenos, y el beneficio que puede reportar la selección que realizan del repertorio. En humanos incluso aún no ha sido demostrada su existencia, pero indudablemente allí donde están presentes, son decisivos para la confección definitiva del repertorio, al

causar la delección de un porcentaje importante de los clones de linfocitos T potenciales de un organismo. Incluso se ha especulado con que su reconocimiento por clones de linfocitos podría causar también la selección positiva y no sólo la delección de los clones. (61, 62).

Recientemente se han publicado datos que apuntan la posibilidad, por otro lado lógica, de que también existan superantígenos B (62). Estos, tanto propios como extraños al organismo, podrían ser reconocidos por linfocitos B portadores de segmentos Vh determinados, ejerciendo misiones de selección y regulación del repertorio. Así se especula que podrían expandir dichos clones y ser responsables del predominio que aparece en los primeros estadios del desarrollo del sistema inmune de los productos de determinados genes Vh (62).

POBLACIONES DE LINFOCITOS B

En 1982 fue demostrado que algunos linfocitos B en ratones expresaban en su superficie una molécula (llamada entonces Ly-1 en ratones) que se creía era privativa de los linfocitos T (63). Poco después se encontró una población similar en humanos (portadora de la molécula Leu-1, equivalente en humanos a la ly-1 de los ratones), habiendo sido englobadas ambas bajo la denominación de CD5.

A lo largo de estos años se han ido describiendo una serie de características de estas células que las distinguen de la mayoría de los linfocitos B: Presentan en superficie grandes cantidades de IgM y poca IgD; producen IL-10; expresan cadenas lambda con mucha mayor frecuencia que el resto de los linfocitos B; en ratones adultos se encuentran preferentemente en peritoneo y no en médula ósea; y tienen vida larga, perpetuándose por división a partir de ellas mismas y no de células indiferenciadas de la médula ósea. Además producen anticuerpos muy polirreactivos, mayoritariamente IgM, que frecuentemente reconocen a antígenos propios; se encuentran en mayor proporción en recién nacidos, edad avanzada, e individuos afectados de determinadas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide o el Síndrome de Sjogren; y constituyen la casi totalidad de los clones de células que dan origen a las leucemias linfoides crónicas y linfomas de células B (64-68).

El repertorio de genes V que manejan estas células es muy limitado y sin mutaciones, tanto en las estudiadas de sujetos sanos como las obtenidas de procesos linfoproliferativos B. Si bien se pensaba que esto dependía de el reordenamiento preferente de determinados genes Vh, la observación reciente de que alguno se encuentra especialmente en combinación con un determinado gen Vj hace pensar que la expresión preferente también puede depender de la selección por antígeno (69).

La presencia de linfocitos B que no expresan CD5 (linfocitos B CD5-), pero con las características de los CD5+, es decir con mucha IgM y poca IgD en superficie, producción de IL-10 y capacidad para autopropagarse (66,69) no ha contribuido a aclarar si las distintas subpoblaciones de linfocitos B tienen, o no, un origen común.

Sin embargo en una reunión sobre células B CD5+ de la New York Academy of Sciences (2-6 junio, 1991), tres grupos independientes (R. Hardy, Filadelfia; J. Kearney, Alabama y A. Kantor, California) han aportado datos experimentales que apoyan la teoría de que las células con las características de los linfocitos B CD5+ se originan en células progenitoras diferentes a las de los otros linfocitos B.

Fundamentalmente fueron trabajos mostrando el fenotipo B resultante de la reconstitución de ratones con inmunodeficiencia severa combinada (SCID) por transferencia de pequeñas cantidades de células pro-B purificadas (linfocitos que tienen un reordenamiento de sus genes DJ pero no todavía de los V, y que, por tanto, no producen cadenas de inmunoglobulinas, pero sí han iniciado ya su diferenciación hacia linfocitos B) (70). Si los linfocitos pro-B son obtenidos de hígado fetal, la mayoría de los linfocitos B resultantes al cabo de tres semanas son CD5+, pero si los pro-B son de médula ósea del adulto los linfocitos B resultantes son CD5- (69). Esto hace pensar que ambas poblaciones se originan en precursores diferentes y por tanto pertenecen a dos líneas de diferenciación independientes. Los linfocitos B CD5+ presentes en los adultos serían pues restos de una población que se diferenció en el feto.

Esto llevó a que la mayoría de los participantes en aquella reunión aprobaran una nueva clasificación de los linfocitos B en tres subpoblaciones que denominaron B-1 (distinguiendo B-1a y B-1b) y B-2 (66). Los linfocitos B-1 serían definidos por su capacidad para autopropagarse y la producción de IL-10, siendo divididos a su vez en CD5+ (B-1a) y CD5- (B-1b). El resto de los linfocitos B,

que constituyen la población mayoritaria serían denominados B-2 (66).

Aunque esta clasificación es aún provisional debido a las incógnitas que todavía persisten sobre las células B-1b, parece reafirmarse la independencia entre las líneas de linfocitos B CD5+ y B2 (66-69).

Los linfocitos B CD5+, como corresponde a su origen, son mayoría en los linfocitos B de hígado fetal y del cordón umbilical pero representan sólo un pequeño porcentaje en sangre periférica de individuos adultos. Muchos de ellos aparecen como células activadas, mayores que los linfocitos en reposo, que en condiciones normales, secretan anticuerpos espontáneamente.

Para conocer la especificidad de las diferentes poblaciones de linfocitos B y el tipo de anticuerpos que son capaces de generar, se han estudiado clones activados por infección con virus de Epstein-Barr. Se ha visto así que los B CD5+ producen anticuerpos polirreactivos, fundamentalmente IgM, pero también IgG e IgA, que reconocen tanto a antígenos propios como extraños, mientras que los B CD5-, producen anticuerpos monorreactivos, casi siempre IgG y dirigidos contra antígenos extraños, fundamentalmente en individuos previamente inmunizados (71).

Así pues los linfocitos B CD5+ parecen ser los principales productores de los anticuerpos naturales. Expresan preferentemente determinados gérmenes V presentes en la línea germinal sin sufrir mutaciones que modifiquen la afinidad o la especificidad de sus anticuerpos. Se ha observado que están permanentemente activados, produciendo continuamente inmunoglobulinas. Así se explica que, constituyendo en el adulto sólo una pequeña parte del total de linfocitos B, sin embargo sean los productores de la mayor parte del pool de inmunoglobulinas presentes en el suero de un sujeto normal.

La conservación de los genes que expresan, habla de la importancia que deben tener estos linfocitos en la respuesta inmune. Esta respuesta natural parece jugar un papel en la eliminación de autoantígenos de la circulación, particularmente aquellos resultantes de la muerte celular.

También parece ser importante como primera línea de defensa frente a microorganismos cuando todavía no existe una buena respuesta específica. La presencia de anticuerpos naturales capaces de reconocer los antígenos del microorganismo, ayudaría no sólo

directamente a su eliminación, sino también a su presentación, bien directamente por las propias células B CD5+, o por células presentadoras que previamente hayan captado los inmunocomplejos (72). Esto produce la activación de linfocitos T cooperadores que a su vez van a poner en marcha a células responsables de la respuesta primaria y a células de memoria que quedarán almacenadas para una eventual respuesta secundaria.

En la respuesta primaria, los linfocitos B CD5+ parecen jugar un papel importante produciendo anticuerpos predominantemente de la clase IgM. Sin embargo no participan en la respuesta secundaria, ni dan lugar a células de memoria (64). Estas se originan en linfocitos B CD5- que sí que son capaces de modificar su afinidad por mutaciones en los segmentos génicos que codifican las regiones variables.

Hay incluso datos experimentales que apoyan que las células B que participan en la respuesta secundaria son una subpoblación totalmente diferenciada de las que intervienen en la respuesta primaria. Esto se ha visto separando en dos los linfocitos B mediante el anticuerpo monoclonal J11D, que se une a un antígeno de diferenciación de estas células. Los linfocitos que expresan el antígeno en cantidades elevadas en su membrana, que son mayoría, son responsable de la respuesta primaria, pero no dejan células de memoria. Los que expresan muy poco el antígeno en la membrana, por el contrario, no son capaces de producir anticuerpos en una respuesta primaria, pero generan gran número de células de memoria (73).

La presencia mayoritaria de linfocitos B CD5+ en el feto, el uso que hacen de genes V presentes en la línea germinal y su capacidad para activarse en ausencia de antígenos exógenos y producir anticuerpos parecen indicar que deben jugar un papel determinante en la selección del repertorio, probablemente a través de la creación de circuitos idiotipo-antiidiotipo. Se ha visto que estas células y los anticuerpos naturales que producen, al poseer receptores muy polirreactivos e idiotipos muy compartidos, son capaces de interactuar entre sí promoviendo la activación de clones por reactividad entre ellos, estimulándose y seleccionando a aquellos que van a predominar y establecer el repertorio en el adulto.

Parece quedar así establecido un principio general, tanto para linfocitos B como T, de que sólo sobreviven aquellos clones que

son seleccionados por su entorno y estimulados a través de sus receptores.

Este principio general parece aplicarse incluso a los clones tumorales. En efecto los procesos linfoproliferativos de linfocitos B se generan a partir de estos linfocitos B polirreactivos, que responden no sólo a antígenos exógenos, sino propios y que tienen idiotipos con mucha reactividad cruzada. Además parecen siempre seleccionarse variantes que conservan su inmunoglobulina de superficie, como si aquellos que la perdieran, perdieran también su capacidad de seguir proliferando al no seguir siendo estimulados. Esto hace también difícil la delimitación entre clones normales y neoplásicos, dada la capacidad que tienen ya estas células en condiciones normales de autopertuarse (65).

Los linfocitos B CD5+ producen los autoanticuerpos que se encuentran circulando normalmente en sujetos sanos. Pero dado que esta población se encuentra aumentada en algunas enfermedades autoinmunes y en cepas de ratones que padecen espontáneamente procesos autoinmunes, se ha especulado mucho sobre el papel que puede tener en la aparición de estas enfermedades. Parece que en condiciones normales estos linfocitos, por la reactividad cruzada de sus idiotipos y por su polirreactividad, se encuentran fuertemente interconectados, evitándose así la respuesta a estímulos de antígenos propios y la producción excesiva de anticuerpos por alguno de estos clones.

Los anticuerpos, producidos, aunque frecuentemente reconocen a antígenos propios, lo hacen con escasa afinidad, pensándose que no tienen capacidad de producir daño al propio organismo. Como además estas poblaciones de linfocitos B no experimentan mutaciones que puedan aumentar su afinidad, parece poco probable que intervengan en la producción de autoanticuerpos de alta afinidad y especificidad, que son los característicos de las enfermedades autoinmunes y los que se ha visto que son responsables de la producción de daño tisular. Mediante poblaciones purificadas de linfocitos B de enfermos con lupus eritematoso diseminado, se ha visto que tanto los linfocitos B CD5 positivos como los negativos producen anticuerpos anti-DNA, pero que son estos últimos (B CD5-) los responsables de la aparición de los anticuerpos IgG de alta afinidad que han sido implicados en la producción de la patología (74).

ANTICUERPOS NATURALES

La mayor parte de las inmunoglobulinas circulantes no han sido producidas en respuesta a un estímulo antigénico concreto y/o conocido y constituyen los llamados anticuerpos naturales. Tradicionalmente se ha pensado que eran producto de la respuesta contra todo tipo de antígenos ambientales (microorganismos que no producían infección o responsables de infecciones subclínicas y todo tipo de moléculas que penetraran por cualquier vía en el organismo), ya que no se aceptaba la posibilidad de que se produjeran en respuesta a estímulos propios.

Esto suponía que animales que pudieran ser mantenidos libres de todo contacto con antígenos extraños no producirían inmunoglobulinas. Sin embargo, experimentos realizados en estas condiciones, con ratones libres de gérmenes, alimentados con una dieta ultrafiltrada, de bajo peso molecular a lo largo de más de diez generaciones, han demostrado que persiste la producción de inmunoglobulinas. Los niveles y las especificidades de la IgM presentes son muy similares a las existentes en ratones mantenidos en condiciones normales, mientras que la IgG y la IgA están muy disminuidas (5-10% de las existentes en ratones normales). Mediante la producción de hibridomas a partir de estos ratones libres de gérmenes se comprobó que los anticuerpos producidos eran multirreactivos, reconocían con frecuencia antígenos propios (junto con antígenos extraños de microorganismos) y utilizaban genes V sin mutaciones y con un repertorio restringido (fundamentalmente del extremo Ch proximal de la colección de genes Vh) (75).

Esto viene a demostrar que existe una actividad interna del sistema inmune, responsable de una activación, que es independiente de los estímulos por antígenos exógenos.

Todo ello es muy semejante a lo observado cuando se han estudiado los anticuerpos naturales que aparecen en sujetos humanos normales. Estos también son en su mayoría polirreactivos, reconociendo más de un antígeno, tanto propios como extraños, pero mostrando de preferencia reactividad para autoantígenos (76). Si bien los anticuerpos naturales mejor estudiados son de clase IgM y su afinidad de unión al antígeno es en general baja, se ha comprobado que también existen IgG e IgA, algunos con elevada afinidad para determinados antígenos propios. De hecho, el 10-20% de la IgG serían anticuerpos naturales, lo que haría que este fuera su isotipo

más frecuente, pero serían más difíciles de detectar en suero debido a que se encuentran habitualmente interaccionando con IgM polirreactiva (77).

Los diversos epitopos reconocidos frecuentemente no guardan semejanza entre sí y lo son por zonas diferentes de la región variable del anticuerpo. Esto está claramente en oposición al concepto clásico por el cual el anticuerpo tendría una zona muy concreta en la que iría a encajar el antígeno (similar a una cerradura y una llave). En realidad hoy sabemos que las interacciones se realizan entre zonas complementarias y que una zona plana puede perfectamente resultar complementaria para otra que habrá de tener también una estructura plana.

La polirreactividad de los autoanticuerpos ha sido sin embargo exagerada en los últimos tiempos. En efecto muchos de ellos van dirigidos contra estructuras propias que a su vez tienen una gran capacidad para unirse a otras, por estar muy cargadas eléctricamente (como es el caso del DNA o de las histonas) o por otras propiedades intrínsecas a dichas moléculas (ej. proteínas del estrés). En nuestro laboratorio se han estudiado estas interacciones poniéndose de manifiesto como anticuerpos anti-DNA pueden unirse a histonas, al estar formando complejos con DNA que es el que realmente interacciona con las histonas (78). De la misma forma anticuerpos anti-histona pueden unirse a la cardiolipina u a otros fosfolípidos ácidos, debido a que pueden estar formando complejos con histonas y estas tienen capacidad de unirse por carga a los fosfolípidos ácidos, dado que son proteínas muy catiónicas (79, 80).

De todas maneras las moléculas de inmunoglobulina tienen una región variable por la cual pueden interaccionar tanto con antígenos como con otros anticuerpos. Esta región es mucho más grande que la zona que interviene en cada una de estas uniones, por lo que la molécula puede reconocer distintas estructuras por puntos distintos de su región variable. Cuando el reconocimiento es de un antígeno, la región combinante de la inmunoglobulina se denomina *paratopo*. Los lugares de su región variable por los cuales es reconocida por otros anticuerpos son denominados *idiotopos*, constituyendo la suma de todos ellos el idiotipo de la molécula (81).

Dependiendo de que los anticuerpos anti-idiotipo vayan dirigidos contra idiotopos que estén más o menos próximos al paratopo que define la especificidad del anticuerpo, son denominados alfa, beta y gamma. Un anticuerpo anti-idiotipo tipo alfa va dirigido contra

una zona alejada del paratopo y que no interfiere por tanto con la unión con el antígeno. Un anticuerpo anti-idiotipo gamma por el contrario inhibe la unión del anticuerpo al antígeno, por unirse a un idiotopo cercano al paratopo. El beta, finalmente, es aquel que se une al paratopo y, para el anticuerpo, se comporta, por tanto, exactamente de la misma manera como lo haría el antígeno. A estos anticuerpos anti-idiotipo tipo beta se les denomina «*imágenes internas del antígeno*» ya que, producidos por el propio sistema inmune, se comportan como si fueran el antígeno que ha estimulado la producción del anticuerpo.

Los anticuerpos naturales no sólo reconocen varios antígenos (es decir son polirreactivos) sino que son reconocidos frecuentemente a su vez por otros anticuerpos naturales (tienen idiotipos con mucha reactividad cruzada). Estas propiedades tan características, son el resultado de la utilización de un repertorio restringido de genes que codifican sus regiones variables y que son seleccionados entre los que están presentes en la línea germinal, sin que aparezcan mutaciones que modifiquen su especificidad. No se sabe aún muy bien como se realiza la selección del repertorio. Posiblemente exista algún mecanismo autónomo celular de reordenamiento preferente de determinados genes V muy conservados a lo largo de la evolución y sobre ello una selección positiva de células por interacciones de sus receptores entre clones (interacciones idiotípicas) y con antígenos propios (65).

La aparición muy temprana en el desarrollo del individuo de los anticuerpos naturales y su persistencia a lo largo de toda la vida, junto con la conservación de su repertorio sin que las células que los producen sufran mutaciones, indica claramente que debe tratarse de unos anticuerpos de gran valor para el individuo. Parecen constituir un núcleo de especificidades que dirige la creación del resto del repertorio y que posiblemente tenga además un elevado papel como primera línea de defensa. A este respecto hay que señalar que estos anticuerpos se dirigen preferentemente contra antígenos tanto propios como extraños que están muy conservados y que constituyen estructuras fundamentales de las que ningún organismo vivo podría prescindir. Así, ningún microorganismo podrá mutar de forma que escape a estos anticuerpos naturales, por lo que quedará constituida una primera línea de defensa que actuaría hasta que una respuesta secundaria de mayor afinidad y especificidad tomara el relevo en la lucha contra la infección.

Estos anticuerpos naturales parecen tener también un papel importante en la defensa frente a tumores, y en nuestro laboratorio se ha estudiado como la resistencia frente al tumor de Ehrlich en distintas cepas de ratones está en relación con las concentraciones existentes previamente de anticuerpos frente al tumor (82) y como se puede aumentar esa resistencia provocando una producción de anticuerpos de características semejantes a los anticuerpos naturales (83-85). Asimismo se han estudiado los mecanismos por los que pueden actuar (86), describiéndose un nuevo mecanismo citotóxico en el que estos anticuerpos naturales median la lisis de las células tumorales por los macrófagos (87).

Además de participar en la defensa frente a tumores y frente a infecciones y del papel que parecen jugar en el establecimiento del repertorio, los anticuerpos naturales también han sido implicados en la protección frente a enfermedades autoinmunes. Se piensa que esto puede ser realizado de dos maneras: por la unión directamente a los antígenos propios haciéndoles «invisibles» para el resto del sistema inmune (88) o manteniendo una red de interacciones entre las células autorreactivas que las controle e impida que puedan responder de forma enérgica a un estímulo antigénico (89).

CONECTIVIDAD DE LOS ANTICUERPOS NATURALES

El estudio de los anticuerpos naturales ha permitido observar que existen importantes diferencias entre ellos y los anticuerpos obtenidos como resultado de inmunizaciones. Los anticuerpos naturales son polirreactivos y reconocen preferentemente antígenos propios. Esto ha sido puesto de manifiesto claramente al preparar y estudiar hibridomas obtenidos por fusión de linfocitos B de animales recién nacidos. Se ha visto que estos anticuerpos son también capaces de interaccionar los unos con los otros a través de sus regiones variables (90). De hecho la autorreactividad más frecuente y más característica es esta conectividad con otras moléculas de inmunoglobulinas.

Estas propiedades parecen ser alcanzadas a partir de la codificación por unos genes incluidos en la línea germinal que presentan grados elevados de complementariedad, completado por una selección posterior de los clones obtenidos, por su capacidad para interaccionar los unos con los otros. Es decir sólo sobrevivirían aquellos clones que interaccionen con antígenos propios o con otros clones

a través de su inmunoglobulina de superficie y los genes que los codifican tendrían preferencia a la hora de ser conservados en la línea germinal (91).

Así pues los anticuerpos naturales, que son los primeros en aparecer en el desarrollo del individuo, tienen una influencia decisiva, a través de interacciones idiotipo-anti-idiotipo fundamentalmente, en la selección positiva de los clones de linfocitos B y la expansión de su repertorio (92).

La influencia de la presencia de un determinado idiotipo en el desarrollo del repertorio ha sido confirmada estudiando el efecto de la introducción de anticuerpos anti-idiotipo en animales que habitualmente han de expresar el idiotipo. Si se realiza en los primeros días de la vida del animal, habitualmente se observa una supresión de la expresión del idiotipo en la respuesta humoral posterior, al antígeno apropiado que hubiera desencadenado la aparición de anticuerpos con el referido idiotipo. En otros casos por el contrario la administración de un anticuerpo ha conseguido la aparición y expresión de idiotipos normalmente silentes en una determinada cepa. La aparición de unos u otros efectos dependen de manera crítica del momento en que es administrado el anticuerpo (93).

En el desarrollo del sistema inmune durante la época fetal y en los primeros días de vida, se ha visto que la aparición de linfocitos B con especificidad para los diversos antígenos se produce de una forma uniforme a lo largo de las generaciones de ratones de una misma cepa, y con independencia de influencias externas. Este desarrollo ordenado se logra por interacciones en cascada entre clones de linfocitos B que se van expandiendo y a su vez van induciendo la aparición de otros clones para los cuales tienen receptores complementarios. La administración de anticuerpos anti-idiotipo en momentos claves del desarrollo puede bloquear estas interacciones entre idiotipos de clones de linfocitos B, evitando el desarrollo normal de determinados clones, y por tanto de determinados idiotipos, o bien puede reemplazar la señal dada por un idiotipo y potenciar la aparición y desarrollo de determinados clones (94).

Las interacciones tienen lugar entre clones multirreactivos que poseen especificidad para antígenos no relacionados entre sí, pero que con frecuencia comparten idiotipo. Pueden llegar, por lo tanto, a influir sobre un espectro de especificidades muy amplio (95). Todo lo mencionado viene a demostrar que los anticuerpos naturales, y las células que los producen, desarrollan en estadios precoces de

la respuesta inmune una red de interacciones que es esencial para el establecimiento del repertorio de los linfocitos B del adulto (92), y justifica la necesidad de la multirreactividad y la conectividad de estos anticuerpos, codificada en la línea germinal (96).

Otra prueba de la necesidad de las interacciones entre linfocitos B a través de las moléculas de inmunoglobulina de superficie, viene dada por la ausencia de linfocitos B que no expresen estas moléculas en su membrana (por un reordenamiento no productivo de los genes de inmunoglobulinas), en el pool de células B maduras (97).

Si bien existe una abundante evidencia de la amplia conectividad de los idiotipos de los anticuerpos naturales entre ellos y con los linfocitos B que los producen, y de los efectos que esto ocasiona en la diferenciación del repertorio de los linfocitos B, no está en absoluto claro cómo esas interacciones conducen a esos efectos.

En condiciones normales la unión de una molécula (antígeno o antiidiotipo) a la inmunoglobulina de superficie de un linfocito B produce una excitación de la célula que la hace receptiva a la cooperación de células T. También entonces se activa la presentación de péptidos de esa molécula por el propio linfocito B. Células T que los reconocen, producen linfocinas provocando la respuesta proliferativa del linfocito B.

Sin embargo, aunque péptidos obtenidos a partir del idiotipo de la propia célula o del complementario con el que ha interactuado, pueden ser presentados por los linfocitos B en el seno de sus moléculas HLA, la expansión y selección del repertorio debe de hacerse por interacciones en las que no intervienen los linfocitos T. En primer lugar porque en las fases muy iniciales del desarrollo del sistema inmune en que se realizan aún no existen linfocitos T inmunocompetentes (98). Además cuando estos aparezcan, habrán pasado por una selección negativa en el timo en la que habrán sido eliminados todos los que hubieran podido reconocer a dichos antígenos propios. De hecho se ha comprobado que ratones atímicos tienen una diferenciación B y una producción de anticuerpos naturales IgM similar a la de ratones normales, pese a la ausencia de linfocitos T (98). Posiblemente el predominio tan marcado del isotipo IgM en los anticuerpos naturales esté en relación con esa falta de intervención de los linfocitos T cooperadores (97).

Dos linfocitos B que interactúen entre sí a través de un reconocimiento idiotípico recibirán ambos la señal para proliferar y di-

ferenciarse a linfocito maduro. Probablemente sea necesaria esta selección positiva para la supervivencia del clon. Pero queda sin aclarar el mecanismo exacto que indique a estos linfocitos B que son seleccionados para permanecer en el repertorio (¿necesitan de la producción de citocinas que los activen? ¿quién las produce?) y si el reconocimiento de otros antígenos propios, distintos de los idiotipos, puede producir el mismo efecto.

PARTICIPACION DE LA RED IDIOTIPICA EN LA SELECCION DEL REPERTORIO

Si bien los linfocitos T no participan en las interacciones entre células B que dan origen a la selección del repertorio B, la inversa no es cierta. En efecto, si se estudia el repertorio T en ratones sin linfocitos B, se comprueba que difiere del de ratones normales. Resultados obtenidos al repoblar al animal con linfocitos B demuestran que el repertorio de los receptores clonospecíficos de los linfocitos T es seleccionado y expandido por los linfocitos B (100). Se ha observado que, en estadios muy precoces del desarrollo, en el timo se encuentran linfocitos B que están activamente segregando inmunoglobulinas (101).

Pasada una época inicial de desarrollo, el repertorio T permanece ya muy estable y no es influido en absoluto por nuevas alteraciones en el de los linfocitos B. Sólo sufre un cierto desgaste, con pérdida de especificidades y menor reactividad que se van acentuando con el envejecimiento. Entonces es el repertorio B el que, dependiendo de las alteraciones entre ambos, acaba afectándose de forma secundaria. Así se ha visto como ratones de edad avanzada que tienen una pérdida de especificidades en el repertorio B periférico, conservan sin embargo un repertorio normal en los linfocitos B centrales de la médula ósea, y que al repoblar animales irradiados con estas células de médula ósea, el repertorio B es normal si los T provienen de animales jóvenes y, por el contrario, similar al de animales viejos, si los linfocitos T provenían de ratones de edad avanzada (102). Esto viene a demostrar que las interacciones entre linfocitos B y T siguen influyendo en el repertorio de especificidades a lo largo de toda la vida del individuo. Si bien las interacciones de clones de linfocitos B entre ellos, y de éstos con linfocitos T, a través de sus receptores específicos no ofrecen dudas, las interacciones entre clones de linfocitos T, y su posible influencia, si son

objeto de debate. Si bien para algunos hay datos suficientes que las demuestran (103-105) otros mantienen la imposibilidad de que linfocitos T, que han sido seleccionados positivamente para reconocer únicamente antígenos presentados por moléculas MHC, puedan reconocer clonotipos de otros linfocitos T (97).

OTRAS FUNCIONES DE LA RED IDIOTIPICA

Los linfocitos del sistema quedarían pues divididos en varios grupos:

— Aquellos linfocitos B que se originaron precozmente en el desarrollo y que merced a interacciones anti-idiotípicas fomentaron su expansión dando lugar a una tupida red que los interconexiona. Estos linfocitos están continuamente activados constituyendo clones expandidos que dan lugar a los anticuerpos naturales.

— Los linfocitos T que tras múltiples procesos de selección constituyen una población estable, que sólo reconoce antígenos en el contexto de moléculas MHC, de la que han sido excluidos aquellos con alta afinidad para los epitopos propios predominantemente presentados por CPA, y que han sido seleccionados y expandidos por interacciones con los linfocitos B del apartado anterior.

— Los linfocitos B que continuamente son producidos por la médula ósea a lo largo de la vida del individuo y que no están dentro de la red de los que dan origen a los anticuerpos naturales. Estos linfocitos tendrán vida muy corta si no son activados por los antígenos para los que son complementarios.

— Los linfocitos T que van madurando a lo largo de la vida del individuo. Mayoritariamente son descendencia de los linfocitos T mencionados anteriormente y tienen sus mismas especificidades.

La red de células productoras de los anticuerpos naturales tiene unas especificidades restringidas y muy estrictamente seleccionadas a lo largo de la evolución. Los genes que las codifican parecen haber sido seleccionados por tres características: polirreactividad, reactividad cruzada y especificidad.

Las especificidades que predominan van dirigidas fundamentalmente frente a autoantígenos. Estos pueden ser clasificados en idiotipos de otros anticuerpos y antígenos presentes en tejidos. Dentro de estos últimos hay dos grupos, los órgano-específicos y los que se encuentran en todas las células. En ambos casos se dirigen contra un número relativamente amplio, pero muy concreto de molé-

culas. Con frecuencia varias de éstas se encuentran en un misma partícula subcelular (nucleosoma, centrómero, nucléolo ...) y aparecen anticuerpos contra varios epitopos en cada una de estas moléculas (106). Se da la paradoja de que «la autoinmunidad no es autoespecífica» (107) es decir los autoanticuerpos reconocen epitopos en regiones muy conservadas filogénicamente y por tanto comunes para todos los individuos de muchas especies.

El enorme grado de conservación de muchas de estas moléculas (proteínas y ácidos nucleicos) a lo largo de la evolución biológica, debido a que ninguna célula puede sobrevivir sin ellas, hace que existan también en microorganismos con una estructura muy similar a la de las presentes en las células del hombre, pese a que unos y otros se separaron en la evolución hace miles de millones de años. Algunas de estas moléculas controlan funciones básicas de las células, pero no parece que los autoanticuerpos causen enfermedad porque puedan penetrar en las células e interferir con esas funciones.

La selección de estas especificidades a lo largo de la evolución biológica y su conservación en el sistema inmune de la especie debe de suponer importantes ventajas para el individuo. Se han barajado tres fundamentales:

a) Eliminación fisiológica de autoantígenos degradados: los autoanticuerpos dirigidos contra partículas subcelulares facilitarían el transporte y la eliminación por fagocitosis de células que han completado su ciclo vital, de partículas resultantes de su destrucción o de productos del catabolismo (108).

La opsonización mediante los anticuerpos naturales podría facilitar considerablemente la eliminación de antígenos propios, evitando entre otras cosas que estimulen la respuesta del sistema inmune.

b) Mecanismo común de defensa: Muchos de estos autoanticuerpos van dirigidos contra antígenos comunes a muchos microorganismos. En un primer momento, de una invasión por microorganismos extraños, y mientras se organiza una defensa específica, la presencia de anticuerpos naturales circulantes, capaces de interactuar con dichos antígenos comunes podía ser útil para iniciar la eliminación del germen. Además a partir de esta respuesta natural podría configurarse la producción de anticuerpos más específicos, por mutaciones de los clones portadores de estas especificidades comunes (77).

Por ejemplo las HSP o proteínas del shock térmico, forman parte de las proteínas del estrés, se encuentran en pequeñas cantidades

en cualquier tipo de célula (procariótica o eucariótica) y su producción aumenta bruscamente como consecuencia de aumentos en la temperatura de la célula o cualquier otro tipo de estrés. Son proteínas con una estructura tremendamente conservada a lo largo de la evolución biológica, teniendo más de un 50% de homología en la secuencia de aminoácidos entre mamíferos, plantas y bacterias (109). Se ha visto que son antígenos dominantes en la respuesta del sistema inmune frente a muchos microorganismos patógenos. Tal vez porque la infección suponga un estrés para el microorganismo y se inicie en él una hiperproducción de estas proteínas. Se han descrito anticuerpos frente a ellas en infecciones tan diversas como la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*), la lepra (*Mycobacterium leprae*), el paludismo (*Plasmodium falciparum*), la leishmaniasis visceral (*Leishmania donovani*) o cutánea (*Leishmania tropica*), la enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*), la filariasis (*Brugia malayi*), la esquistosomiasis (*Schistosoma mansoni* y *S. japonicum*), la fiebre Q (*Coxiella burnetii*), la sífilis (*Treponema pallidum*), la enfermedad de los legionarios (*Legionella pneumophila*) y el tracoma (*Chlamydia trachomatis*) y se han encontrado antígenos homólogos a diversas HSP en *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y otras bacterias gram negativas (109).

c) Regulación del sistema inmune: Los linfocitos productores de anticuerpos naturales poseen receptores con idiotipos muy compartidos que se reconocen los unos a los otros formando una red. Esto es así, como hemos visto, en parte debido a la información conservada y transmitida en la línea germinal, y en parte debido a que precisamente el reconocimiento de unas células por otras las activa y estimula su crecimiento. Si esto ocurre inicialmente entre linfocitos B, posteriormente interacciones entre éstos y los T que salen del timo, contribuyen también a configurar el repertorio T. Finalmente también se ha visto que las especificidades de los linfocitos B del adulto están en buena parte condicionadas por el repertorio T. Es decir las células son seleccionadas y seleccionan a su vez por complementariedad entre sus receptores. Esto hace de estas interacciones algo diferente a la activación de otros receptores en las que hay una activación de la célula pero que no influye sobre el ligando (104).

Algunos autores piensan que los antígenos propios intervendrían también en esta red de interacciones, lo que contribuiría a la selección de las reactividades dirigidas contra ellos. Además así los

linfocitos con capacidad para reconocer lo propio quedarían incluidos en esta red, y formarían parte del conjunto de linfocitos continuamente estimulados que dan origen a los anticuerpos naturales (91, 96).

Cualquier estímulo adicional por alguno de estos autoantígenos no sería ya capaz de producir una gran activación clonal de estos linfocitos ya previamente estimulados, que hubiera podido dañar tejidos propios, sino sólo un estímulo controlado que, todo lo más, pasará rápidamente a estimular a los complementarios incluidos en la misma red, dando lugar a una respuesta muy poco específica, y que producirá un discreto aumento difuso de anticuerpos naturales con múltiples especificidades, que contribuirá al mantenimiento y buen funcionamiento de la red.

Esta red de interacciones formada por linfocitos activados y anticuerpos naturales con especificidad predominante para lo propio contribuiría pues de forma decisiva a preservar al organismo contra respuestas autorreactivas intensas que pudieran dañar los tejidos propios (103).

Esto permitiría explicar cómo se mantiene la tolerancia en un ambiente en el que la selección negativa realizada no elimina a muchas células autorreactivas, bien porque son de baja afinidad, bien porque no se han encontrado con cantidades suficientes de autoantígenos en el momento debido durante su diferenciación. Esto ha hecho decir que la tolerancia podía depender no tanto de la incapacidad de reconocer y responder frente a lo propio sino también de la «autoafirmación» o el «auto-reconocimiento» (110), refiriéndose con esto a la capacidad del sistema para eludir el daño a lo propio mediante su reconocimiento. A este respecto hay que señalar que datos experimentales recientes demuestran que en animales con dos timos en los que maduran los linfocitos T, basta con que en uno de ellos se adquiera tolerancia contra una determinada especificidad para que el animal sea tolerante. Esto ha sido interpretado como que la tolerancia no sería adquirida por la eliminación clonal, sino por su activación y entrada en una red que evitaría la respuesta incontrolada (111).

La respuesta frente a un antígeno dependería pues de la existencia de clones de linfocitos no integrados en estas redes de activación, o con la posibilidad de aumentar su especificidad y perder multirreactividad mediante mutaciones sucesivas.

MECANISMOS QUE CAUSAN LA APARICION DE ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Si bien la existencia de linfocitos con capacidad para reconocer antígenos de nuestros propios tejidos debe de suponer importantes beneficios para el organismo, como se ha venido detallando, también es indudable que lleva emparejado el riesgo de que el sistema inmune produzca daño a nuestras propias estructuras.

Y esto ocurre con una relativa frecuencia, habiéndose descrito gran número de enfermedades producidas por mecanismos autoinmunes. En los Estados Unidos se ha calculado que sólo una de ellas, la artritis reumatoide, genera gastos de unos 1.000 millones de dólares anuales (107).

Lo primero que llama la atención al estudiar la patología producida por mecanismos autoinmunes es que los enfermos pueden ser clasificados en procesos razonablemente bien delimitados, de forma similar a como ocurre con aquellos cuya patología tiene otras etiologías (infecciosa, carencial, déficit funcional, etc). Y esto es digno de ser resaltado porque una de las posibles causas que han sido barajadas para explicar el daño autoinmune es la aparición de clones autorreactivos por mutaciones al azar. De ser esto cierto, cualquier autoantígeno podría ser blanco de la agresión y sería difícil hacer una clasificación por patrones de enfermedad. Y nada más lejos de la realidad. No sólo las enfermedades autoinmunes pueden ser clasificadas, sino que en cada una de ellas es característico el tipo de respuesta autoinmune y los autoantígenos contra los que ésta va dirigida.

Así en el lupus eritematoso sistémico, y procesos semejantes en animales, aparece un mismo abanico de especificidades de anticuerpos (ADN, histonas, Sm etc...); en los enfermos con miastenia gravis los anticuerpos van dirigidos contra la cadena alfa del receptor de la acetilcolina; en la cirrosis biliar primaria, contra precisamente los mismos enzimas mitocondriales (112); en las tiroiditis autoinmunes, contra la tiroglobulina y la peroxidasa del tiroides; y en la esclerosis múltiple, contra la proteína básica de la mielina (113).

Estos antígenos propios son en general los mismos que reconocen los anticuerpos naturales y también los que predominan en la respuesta inducida por inmunizaciones realizadas con tejidos propios. Así cualquier animal inmunizado con tejido tiroideo produce anti-

cuerpos contra la tiroglobulina, o contra la proteína básica de la mielina si la inmunización se realiza con tejido cerebral o de la médula espinal (114).

Sin embargo, los epitopos del antígeno contra los que van dirigidos los anticuerpos inducidos en respuesta a una inmunización o producidos espontáneamente en un proceso autoinmune son en muchas ocasiones diferentes (115). También son diferentes las especificidades, aunque dirigidas contra los mismos antígenos, de los autoanticuerpos aparecidos en sujetos sanos y las de los anticuerpos patológicos de enfermos de procesos autoinmunes, siendo en general mucho más restringidas las de estos últimos (116).

Así pues los enfermos con procesos autoinmunes tienen, junto con anticuerpos en todo semejantes a los anticuerpos naturales, aunque en mayores cantidades, otros que van casi siempre dirigidos contra los mismos antígenos, pero que tienen unas propiedades que los diferencian, y que precisamente los hacen capaces de producir daño tisular. Estas son, fundamentalmente, una mayor especificidad y afinidad que parecen ser consecuencia de la selección de clones que las han incrementado debido a la aparición de mutaciones (117, 118). Esto es similar a lo que ocurre en las respuestas secundarias inducidas por antígenos exógenos.

Aunque se especula sobre si los autoanticuerpos aparecidos en las enfermedades autoinmunes son consecuencia de estímulos policlonales o de estímulos antigénicos específicos, hay que pensar que la causa al menos de la aparición de los anticuerpos con mayor poder patogénico es esta última, debido a que mutaciones en los clones de linfocitos B sólo ocurren cuando hay un estímulo antigénico específico y cooperación de linfocitos T.

El hecho de que las especificidades sean semejantes en los autoanticuerpos naturales y en los aparecidos en enfermos autoinmunes obligan a pensar que, salvo casos excepcionales, las mutaciones ya se hacen en clones de linfocitos con especificidad para antígenos propios y que estas sólo hacen aumentar la afinidad y la especificidad pero sin producir grandes variaciones en los antígenos (e incluso en los epitopos) reconocidos.

Quedaría por aclarar la causa de que en determinadas personas se incremente la producción de autoanticuerpos y aparezcan respuestas de mayor especificidad, causadas por estímulos en los que participan células cooperadoras T. Y también cual es el antígeno

(propio o extraño) que induce estas activaciones. Ya que todo ello es responsable de la aparición de enfermedad.

Existe evidencia de que depende de la participación conjunta de diversos factores (119):

— Genéticos: La participación de linfocitos T cooperadores depende de una apropiada presentación de epitopos por células presentadoras junto con moléculas HLA. Esto hace que la aparición de muchas de las enfermedades autoinmunes esté en relación con el MHC del individuo. También el complejo MHC interviene de forma importante tanto en la selección negativa como en la positiva realizadas en el timo, por lo que la existencia de un clon que puede responder al antígeno presentado también está relacionada con dichos genes (120).

Sin embargo, aunque determinados genes del MHC pueden ser un factor necesario, en ningún caso es suficiente, dado que se necesita también la presencia del antígeno que va a inducir la respuesta, y una deficiente regulación de esta que permita que adquiera la amplitud necesaria.

— Ambientales: Aunque se ignora en todos los casos de enfermedades autoinmunes de aparición espontánea cual es el antígeno que induce la respuesta, hay evidencia de que en la mayoría de los casos la aparición de una infección puede contribuir a desencadenar o mantener la respuesta autoinmune.

Por un lado se ha hablado de la posibilidad de reacciones cruzadas entre antígenos ambientales y antígenos propios (121). Concretamente muchos de los antígenos dominantes en muchas infecciones son antígenos muy conservados en la evolución y por tanto guardan semejanzas importantes con antígenos propios. Sirva como ejemplo el caso de las proteínas del estrés (HSP) a las que nos hemos referido anteriormente. Siendo antígenos dominantes de múltiples microorganismos, especialmente las micobacterias, guardan más de un 50% de semejanza con proteínas similares de las células humanas. Y en éstas su producción aumenta de forma considerable con cualquier estrés, incluidas las infecciones. Una infección puede pues desencadenar una respuesta frente a estos antígenos y simultáneamente estimular la producción y probablemente la expresión en la membrana celular de estas proteínas, con lo que las células afectadas quedarían expuestas a ser dañadas por la respuesta activada (122). Se ha visto que en la diabetes espontánea insulino-dependiente que aparece en la cepa de ratones NOD (no obesos

diabéticos) los linfocitos T que atacan a las células beta del páncreas reconocen la hsp65, no sólo del propio ratón, sino también humana (123).

También las HSP podrían estar implicadas a través de otros mecanismos. Se sabe que son proteínas con una gran capacidad para unirse a moléculas propias dañadas por cualquier estrés, y que una de las razones de su existencia y de su producción aumentada en esas circunstancias es precisamente su papel en la eliminación de moléculas dañadas por diversos insultos (109). Pues bien, se ha especulado con la posibilidad de que la unión de proteínas o ácidos nucleicos a estas HSP forme complejos muy inmunogénicos responsables de la aparición de una respuesta autoinmune (122).

Aunque las HSP se encuentran en células normales, su escasa concentración así como su falta de expresión en la superficie podrían ser responsables de que el sistema inmune no seleccione negativamente a los linfocitos T capaces de reconocerlas y no se desarrolle una verdadera tolerancia para ellas (114).

Si las reactividades cruzadas o las modificaciones de antígenos propios han sido relacionadas sobre todo con las enfermedades autoinmunes órgano-específicas, donde la respuesta autoinmune responsable del daño celular es muy específica y está restringida a un sólo órgano, esto resulta menos probable en las enfermedades autoinmunes sistémicas en las que aparecen autoanticuerpos dirigidos contra una mayor variedad de antígenos. Estas últimas guardan gran parecido con la enfermedad causada por algunas reacciones de injerto contra huésped provocadas por la transferencia de células parentales T a animales F1 (124).

Se ha pensado que en infecciones donde se produzcan toxinas microbianas con capacidad para actuar como superantígenos, podría ocurrir un reconocimiento de los antígenos MHC del linfocito B por los linfocitos T muy similar a la reacción injerto contra huésped mencionada.

Entre los superantígenos microbianos identificados hasta ahora destacan enterotoxinas estafilocócicas, fragmentos de la proteína M del estreptococo grupo A y el MAM, un mitógeno soluble producido por el *Mycoplasma Arthritis*. Estos superantígenos se unen de forma muy selectiva y con alta afinidad a las moléculas MHC de clase II (125), y sin necesidad de procesamiento por la célula presentadora, interaccionan con células T que poseen productos de determinados genes V-beta del TCR. Así los linfocitos T podrían

interaccionar con las células B independientemente de la especificidad de estas. Si sólo se activaran aquellas que además reconocieran el antígeno para el que son específicas, se podría producir la estimulación sólo de linfocitos B que interaccionaran también con antígenos propios, y en condiciones normales carecieran de la cooperación T para responder. Ocurriría así un tipo de respuesta muy similar a la de las enfermedades autoinmunes producidas experimentalmente por respuestas de injerto contra huésped (126).

— Inmunológicos: Tradicionalmente se ha pensado que estos factores genéticos y ambientales necesitarían de la presencia de alteraciones en la regulación de la respuesta inmune para que la enfermedad autoinmune llegara a desarrollarse. Esto se apoyaba en diversos experimentos que mostraban una menor capacidad supresora de los linfocitos T (127). Hoy, dado que la existencia de linfocitos T propiamente supresores ha sido puesto en duda, se barajan más bien desequilibrios entre diferentes subpoblaciones T cooperadoras (TH1 y TH2) y alteraciones en la red idiotípica, que son los mecanismos encargados de mantener el equilibrio en la respuesta frente a autoanticuerpos.

A este respecto se ha descrito que las concentraciones de anticuerpos naturales en sujetos normales fluctúan siguiendo determinados patrones muy regulares tanto en ratones como en humanos. Estos son muy resistentes a la influencia de antígenos externos, pero determinados idiotipos sufren alteraciones por la inyección en los ratones de pequeñas cantidades de anticuerpos monoclonales con el mismo idiotipo o idiotipos relacionados, demostrando la interconexión existente (128).

En enfermos con procesos autoinmunes los ritmos de fluctuación de los anticuerpos naturales son totalmente diferentes, lo que ha hecho pensar que existiría una perturbación en la regulación de la red idiotípica que contribuiría al desarrollo de la enfermedad. Esto podría ser debido a una pérdida de conectividad, explicándose así el efecto beneficioso que en algunos procesos autoinmunes tiene la inyección de anticuerpos naturales (gammaglobulina de donantes sanos) (128).

RED IDIOTIPICA Y TRATAMIENTO MEDICO

Hemos visto como el tratamiento de enfermedades actuando sobre la respuesta inmune comenzó a ser realizado antes incluso

de conocer los datos más elementales sobre el funcionamiento del sistema inmune (vacunación antivariólica de Jenner). Desde entonces hasta el momento actual las posibilidades terapéuticas se han extendido considerablemente y hoy abarcan un amplio espectro, desde la amplificación hasta la supresión de la respuesta según el proceso que padezca el paciente o la enfermedad que quiera ser prevenida.

Los éxitos más importantes se han alcanzado en la prevención de enfermedades infecciosas, en las que se ha aprovechado la especificidad de la respuesta inmune y la memoria inmunológica para realizar estimulaciones previas a la enfermedad, con antígenos de los microorganismos causales, y provocar una respuesta específica de la que quede memoria inmunológica. Esto es tremendamente eficaz para un buen número de enfermedades infecciosas (viruela, poliomiélitis, difteria, rubeola, parotiditis etc...) pero todavía es enorme el número y la importancia de las enfermedades transmisibles para las que no existe una vacuna eficaz.

Existen otros procesos en los que también es necesaria una potenciación de la respuesta inmune. Por un lado las inmunodeficiencias en las que se han conseguido avances importantes con los trasplantes de médula ósea para los defectos que afectan tanto a la respuesta humoral como a la celular, y gammaglobulinas intravenosas para los que son puramente causados por un defecto en la producción de anticuerpos.

De otro lado están los tumores donde se pretende lograr una respuesta específica frente a los antígenos asociados al tumor que colabore en la destrucción de éste. En estos casos los progresos han sido aún escasos y fundamentalmente se han intentado estimulaciones globales, inespecíficas de la respuesta inmune, mediante los llamados inmunomoduladores, con escasos resultados.

En otros tipos de enfermedades lo que se pretende es el control o la disminución de la respuesta. Este es el caso de las enfermedades alérgicas o por hipersensibilidad, las enfermedades autoinmunes y el rechazo de tejidos trasplantados. En el primero de los casos la utilización de extractos antigénicos hiposensibilizantes ha conseguido la inducción de tolerancia o el cambio de la respuesta de IgE a IgG. Pero en las enfermedades autoinmunes y en los trasplantes el tratamiento es realizado con inmunosupresores inespecíficos que disminuyendo la respuesta inmune de forma global tienen el inconveniente de producir inmunodeficiencias secundarias,

con el consiguiente riesgo de aparición de infecciones y tumores e impidiendo llegar a los niveles deseables de supresión de la respuesta.

La toma de conciencia, a partir de la publicación de la teoría de la red idiotípica de Jerne, y la confirmación posterior, de que el sistema inmune se regula a sí mismo, de que esa regulación depende en buena medida del reconocimiento de determinadas estructuras propias, los idiotipos, y de que algunos epitopos de los idiotipos pueden ser tomados por el sistema inmune por antígenos extraños (imágenes internas de antígenos extraños) ha permitido concebir el tratamiento de los procesos inmunológicos de una forma muy distinta.

En efecto, lo que se pretende en la mayoría de las ocasiones es amplificar o suprimir la respuesta específica frente a antígenos concretos. En el caso del control o supresión de la respuesta frente a un antígeno extraño (enfermedades alérgicas y trasplantes) se está intentando la actuación puntual sobre los idiotipos dominantes en la respuesta específica. Para el control de las respuestas autoinmunes, además de la actuación sobre idiotipos específicos, se propugna un reforzamiento más general de la red idiotípica que controla de forma global las respuestas frente a antígenos propios. Y en el caso de buscarse una amplificación de la respuesta (infecciones y tumores) se investiga la inmunización con imágenes internas de los antígenos implicados o con anticuerpos anti-idiotipo de esas posibles imágenes internas.

Enfermedades autoinmunes

Experimentalmente en animales se ha comprobado cómo la administración de anticuerpos anti-idiotipo puede suprimir la producción de inmunoglobulinas portadoras del idiotipo después de la inmunización con un antígeno que habitualmente las produce. Además en modelos experimentales de enfermedades autoinmunes inducidas, la administración previa de anti-idiotipo suprime la producción del idiotipo y la aparición del proceso. Estos efectos son muy dependientes de la dosis y del momento de la administración, de tal manera que, variando las condiciones, puede conseguirse el efecto contrario con aumento de la producción del idiotipo, e incluso con anticuerpos con especificidad para el antígeno (inmunización con la imagen interna) y empeoramiento de la enfermedad autoinmune (129).

También se ha conseguido la supresión de la producción de un idiotipo y la protección parcial frente a un proceso autoinmune, con la administración de un autoanticuerpo monoclonal portador del idiotipo. Se ha comprobado que los efectos son dependientes de la aparición de anticuerpos anti-idiotipo en el animal de experimentación (130).

Si bien esos logros en experimentación animal son difíciles de trasladar a la clínica humana por ser excesivamente dependientes de las condiciones de administración del idiotipo o del anti-idiotipo, en cambio el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas ya se está llevando a la práctica en distintas enfermedades autoinmunes. Este tratamiento, que comenzó de forma empírica en la púrpura trombocitopénica idiopática (131), se ha extendido a muchos otros procesos con resultados esperanzadores (mejoría clínica y/o reducción en los títulos de autoanticuerpos) aunque en general transitorios (132).

El efecto beneficioso depende de la neutralización de los autoanticuerpos por anticuerpos anti-idiotipo presentes en la inmunoglobulina administrada. Esto ha sido observado para los anticuerpos anti-tiroglobulina en la tiroiditis de Hashimoto, los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo en la granulomatosis de Wegener, los anticuerpos anti-factor intrínseco en la anemia megaloblástica y los anti-DNA del LES, entre otros autoanticuerpos (132). Esto demuestra la presencia de anticuerpos anti-idiotipo que controlan la expresión de autoanticuerpos en la IgG de individuos normales.

Para que estos efectos tengan lugar, la IgG ha de ser obtenida de un número elevado de donantes. En estas preparaciones de inmunoglobulinas se ha observado la presencia de dímeros formados por interacciones entre las regiones Fab de las moléculas, debidos a interacciones idiotipo/anti-idiotipo. Y que al aumentar el número de donantes que contribuyen al pool, aumenta la proporción de dímeros, pudiendo incluso llegar a constituir un 30% del total (133).

Pero su mecanismo de acción parece ir mucho más allá de la neutralización de unos autoanticuerpos por anticuerpos anti-idiotipo, dándose una verdadera regulación de la producción de autoanticuerpos y en general de la actividad de los linfocitos. En efecto, en estudios experimentales en animales, se ha observado que la inyección intravenosa de un pool de IgG normal produce una estimulación de linfocitos B y T (CD4+) del bazo, así como la producción aumentada de IgG. Como consecuencia de ello aumenta la

producción de determinados autoanticuerpos sin que se aprecie modificación de la respuesta primaria frente a antígenos extraños (134).

En humanos también se ha visto cómo en algunos procesos (ej. enfermos hemofílicos que desarrollan anticuerpos anti-factor VIII) la disminución de los niveles de autoanticuerpos perdura durante bastante tiempo, especialmente cuando se asocia la administración de inmunosupresores, desarrollándose una verdadera tolerancia inmunológica (135).

El efecto regulador sobre toda la respuesta puede explicar el efecto beneficioso de la administración de anticuerpos naturales en enfermedades autoinmunes en las que se sospecha que el daño está mediado por linfocitos T y que se saben dependientes en su desarrollo de interacciones entre receptores de linfocitos T (TCR) y antígenos de histocompatibilidad. En efecto se ha visto que la administración de preparaciones de inmunoglobulinas policlonales y también de determinados anticuerpos monoclonales IgG en las primeras semanas de vida a ratones NOD (diabéticos no obesos) reduce de manera drástica la aparición de la enfermedad. Se ha visto que el efecto depende de la reactividad de la región variable, siendo todos los monoclonales capaces de producirlo polirreactivos y con idiotipos muy interconectados (136).

Enfermedades alérgicas

Los procesos alérgicos producidos por hipersensibilidad inmediata dependen de la presencia de anticuerpos IgE. Estos son captados por receptores de alta afinidad presentes en la superficie de mastocitos y basófilos, produciéndose la degranulación de estas células y la liberación de sustancias vasoactivas, cuando el alérgeno une dos de estas moléculas de IgE presentes en la superficie de una misma célula.

El objetivo en estos procesos ha de ser por tanto, bien la supresión de la producción de los anticuerpos IgE, bien evitar que el alérgeno se una a éstos anticuerpos ya formados. Si bien esto se viene intentando con algún éxito mediante la administración de los llamados «extractos hiposensibilizantes», éstos, por contener el alérgeno, tienen efectos difícilmente controlables, lo que está llevando a explorar nuevas posibilidades terapéuticas.

Dado que la regulación de la producción de IgE por interleucinas es algo ya bastante bien conocido (necesita de la activación por

IL-4 fundamentalmente, y es suprimida por el interferon gamma), existen fundadas esperanzas de poder actuar eficazmente sobre ella. Sin embargo siempre será preferible la actuación específica sobre los anticuerpos responsables del proceso, ya que este tipo de intervenciones con interleucinas no sólo actúan suprimiendo toda la IgE de forma inespecífica, sino que tienen muchos otros efectos simultáneos que no siempre serán convenientes o deseables.

La actuación específica sobre la respuesta de anticuerpos causante del proceso, con anticuerpos anti-idiotipo, ha de ser teóricamente mucho más eficaz que la hiposensibilización mediante extractos antigénicos. En primer lugar, por comportar menos riesgos, debido a la no administración del alérgeno. Y en segundo lugar, por ser más fácil de suprimir una respuesta inmune mediante la administración de anticuerpos anti-idiotipo que administrando el propio antígeno.

Además, la respuesta de IgE es especialmente fácil de regular mediante anticuerpos anti-idiotipo, debido a que el número de idiotipos es mucho más restringido y la aparición de otros nuevos menos probable que en la de otros isotipos. Probablemente porque la localización del gen de la cadena pesada épsilon, muy alejado de los genes Vh, limite su recombinación con éstos, y también porque la posibilidad de que se produzcan nuevas mutaciones en estos genes después de recombinarse con los de cadena pesada épsilon sea también más limitada (137).

Tanto en enfermos alérgicos como en sujetos sanos, se ha podido demostrar la presencia de anticuerpos dirigidos contra el idiotipo de los anticuerpos IgE para diferentes alérgenos, de forma tal que sugiere una posible participación en la regulación (138). Esto ha llevado a realizar trabajos preliminares de tratamiento de enfermos con resultados muy prometedores. Habiéndose demostrado que los anticuerpos IgG e IgE contra el alérgeno comparten idiotipos, se han utilizado ambos para producir complejos con el alérgeno en exceso de anticuerpo. Estos complejos han sido administrados para estimular *in vivo* la producción de anticuerpos anti-idiotipo.

Se ha comprobado un rápido aumento de los niveles de los anticuerpos anti-idiotipo, acompañado de un descenso en los niveles de anticuerpos IgE específicos, sin modificaciones en los niveles de anticuerpos IgG, y de una mejoría clínica importante. En el caso de alergia a pólenes, en el 100% de los enfermos, al cabo de tres meses, el tratamiento con corticosteroides había sido suspendido y

dejaron de aparecer crisis asmáticas secundarias a la inhalación del polen. En el grupo control, por el contrario, alguno de estos cambios ocurrió sólo en el 40 % de ellos al cabo del mismo tiempo (137).

Así pues la producción de anticuerpos IgE parece ser más fácilmente controlable que la de otros isotipos, lo que abre perspectivas prometedoras en el tratamiento de procesos alérgicos.

Inmunizaciones con imágenes internas

Puesto que pueden producirse anticuerpos frente a cualquier posible estructura antigénica y que pueden desarrollarse anticuerpos anti-idiotipo frente a cualquier anticuerpo, algunos de los cuales irán dirigidos frente al paratopo, el organismo es capaz de desarrollar imágenes internas de cualquier tipo de estructura y por tanto toda molécula (proteína, carbohidrato, ácido nucleico etc...) puede ser suplantada, de cara a su reconocimiento por el sistema inmune, por una inmunoglobulina.

En el caso de algunas proteínas, el efecto se producirá porque un fragmento de la estructura primaria (secuencia de aminoácidos) en ambas moléculas sea idéntico. Pero ésta no es la única posibilidad, ya que en ocasiones la región combinante (epitopo o paratopo) está constituida por aminoácidos próximos entre sí por plegamientos de la molécula, pero alejados los unos de los otros en la estructura primaria. Así secuencias muy diferentes pueden asumir conformaciones muy semejantes que sean reconocidas como iguales por un anticuerpo. Esto es parecido a lo que ocurre con hemoglobinas y mioglobinas de especies distintas que teniendo diferencias marcadas en sus secuencias de aminoácidos, tienen estructuras tridimensionales muy semejantes que funcionan todas como transportadoras de oxígeno (139). Por tanto lo importante es únicamente los enlaces que se establecen entre conformaciones complementarias y no la estructura primaria de las mismas.

Esta capacidad por parte del sistema inmune para poder producir imágenes internas y responder frente a ellas, abre un enorme campo de posibilidades en todos aquellos procesos que necesitan de una respuesta inmune eficaz. Fundamentalmente las enfermedades infecciosas y los tumores.

Es, sin duda, en la vacunación contra estas enfermedades donde hay puestas mayores esperanzas en el tratamiento con idiotipos. Aunque uno de los campos más fructíferos de la inmunología ha sido la vacunación contra enfermedades virales y bacterianas, todavía quedan muchos aspectos por resolver.

En algunos casos no existe una fuente de antígeno idónea, o en cantidad suficiente. En otros, las vacunas actuales entrañan determinados riesgos o presentan dificultades para su transporte y/o conservación. Por ejemplo las vacunaciones contra las enfermedades virales sólo producen una protección eficaz y duradera si se realizan con virus vivos atenuados. Esto aparte de los problemas de conservación, entraña riesgos, fundamentalmente en individuos con inmunodeficiencias o cuando el virus es oncogénico y/o puede integrarse en el genoma del huésped (ej. VIH, herpesvirus etc...). Incluso vacunas de bacterias muertas pueden contener material tóxico que produzca reacciones adversas (140).

Otro problema importante es la falta de respuesta de los recién nacidos a los polisacáridos capsulares de muchas bacterias que producen infecciones potencialmente letales.

Las vacunas confeccionadas con imágenes internas de los antígenos implicados, en definitiva con inmunoglobulinas, pueden ser dirigidas únicamente contra los epitopos más convenientes, por lo que no plantearán problemas de cantidad, serán sencillas de purificar y de fácil conservación, carecerán de toda posibilidad de producir infecciones, y en todos los casos, al ser antígenos proteicos, darán lugar a una respuesta tanto B como T, respondiendo incluso a ellas los recién nacidos que no responden a polisacáridos.

Aunque se han obtenido respuestas de larga duración y a títulos elevados (141, 142), se han señalado algunos inconvenientes. Por ejemplo, generan una respuesta inmune más restringida, por lo que debe procurarse utilizar epitopos que no puedan desaparecer del microorganismo por mutación. Y fundamentalmente suponen la administración repetida de anticuerpos heterólogos (normalmente antisueros policlonales, especialmente de conejo, o monoclonales obtenidos a partir de células murinas). Esto se está intentando obviar mediante la producción de péptidos sintéticos con la misma estructura que la región combinante del anticuerpo anti-idiotipo (143).

Infecciones virales.—La inmunización con anti-idiotipos ha sido ensayada para un gran número de virus (herpes, polio, rabia etc...). Pero entre todas ellas destacan la hepatitis B y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).

En el primer caso se ha encontrado un idiotipo común no sólo en la respuesta en humanos, sino compartido también por numerosas otras especies, y se han producido, en conejos, antisueros anti-idiotipo de anticuerpos anti-HBs humanos. Inmunizando chimpancés se ha conseguido hacerlos resistentes a una inoculación posterior del virus, con presencia de anticuerpos anti-HBs tres años después de la inmunización, y también con una respuesta proliferativa celular (142, 144).

La obtención de una vacuna contra el HIV presenta enormes problemas, fundamentalmente por la gran variabilidad antigénica del virus, y también por la particularidad de éste de poder integrarse en el genoma del huésped. Esto último descarta cualquier posibilidad de inmunización con virus vivos, atenuados, que podrían hacerse más virulentos una vez dentro del organismo. Dado que pese a la gran variabilidad antigénica de las proteínas de su envoltura, el HIV conserva siempre su capacidad de unión a la molécula CD4, una de las vías más prometedoras de investigación es la inmunización con anticuerpos anti-CD4, que por tanto, como el virus, son capaces de interactuar con dicha molécula. La inmunización repetida en monos con varios monoclonales murinos, ha conseguido la aparición en algunos de ellos de anticuerpos contra la gp120 del SIV que posee reacción cruzada con la gp120 del HIV (143, 144).

Infecciones por parásitos.—La cronicidad de estas infecciones facilita las interacciones idiotípicas, que han sido repetidamente estudiadas. Además la obtención de vacunas con anti-idiotipos en este grupo de infecciones es particularmente necesario dada la dificultad de obtener material inmunogénico del parásito en cantidades suficientes, ya que su ciclo vital, por su complejidad, no puede ser realizado en el laboratorio. Por otra parte, el hecho que muchos de los antígenos sean carbohidratos impide obtenerlos por ingeniería genética y hace de ellos malos inmunógenos. Existen datos de estudios idiotípicos, al menos en la esquistosomiasis, paludismo, enfermedad de Chagas, filariasis y tripanosomiasis (145, 146).

Infecciones bacterianas.—Las infecciones por bacterias encapsuladas cuyos principales determinantes antigénicos son del polisacá-

rido capsular (*Haemophilus influenzae*, meningococos etc...) son la causa más frecuente de infecciones graves en los niños de corta edad. Esto ha hecho que se hayan venido utilizando polisacáridos de las paredes bacterianas como vacunas desde hace cincuenta años. Sin embargo estos antígenos son T independientes y no provocan nada más que respuestas IgM, sin que haya respuestas anamnésicas después de una reinmunización. Además estas vacunas no son útiles en niños de menos de dos años de edad debido a la falta de respuesta inmunológica frente a polisacáridos en los primeros meses de vida.

La posibilidad de utilizar un anticuerpo anti-idiotipo, como imagen interna, en lugar del polisacárido, resulta aquí particularmente atrayente, ya que transformaría la respuesta T independiente en T dependiente. Esto ha sido demostrado experimentalmente en ratones BALB/c, comparando la respuesta frente al polisacárido C de neumococo y a su imagen interna, el anticuerpo anti-idiotipo 6F9. Se ha visto así que la respuesta frente a este último aparecía en recién nacidos, pero no en ratones atímicos, que era tanto de IgM como de IgG y que existían respuestas anamnésicas. El polisacárido, por el contrario, producía sólo una respuesta IgM, que aparecía incluso en ratones atímicos, pero no en recién nacidos, ni guardaba memoria inmunológica (147).

Tumores

Desde un punto de vista inmunológico los tumores se caracterizan por tener antígenos reconocidos como extraños por el sistema inmune pero que no generan una respuesta inmune suficiente para eliminarlos. El esfuerzo debe centrarse por tanto en diseñar estrategias que permitan reforzar esa respuesta frente a los antígenos tumorales de tal forma que se elimine el tumor.

La inmunoterapia comenzó inmunizando con células tumorales desvitalizadas u otros extractos conteniendo antígenos procedentes del tumor. Estas manipulaciones son eficaces para producir el rechazo de tumores experimentales en animales, especialmente porque la inmunización se realiza previamente a la inoculación del tumor. Sin embargo en tumores espontáneos en humanos no han resultado eficaces. Es por eso que, de la misma forma que en determinadas infecciones se han reemplazado los antígenos bacterianos que no

provocaban respuestas eficaces por anticuerpos anti-idiotipo, aquí se ha intentado también.

Experimentalmente en animales se ha comprobado que la inmunización con anticuerpos anti-idiotipo induce una respuesta tanto humoral como celular capaz de proteger frente a la inoculación del tumor (148). En humanos las investigaciones se han visto muy dificultadas por la imposibilidad de ensayar previamente el anticuerpo inmunizando animales y estudiando la respuesta provocada frente a células del tumor humano inoculadas al animal. Las células tumorales humanas sólo crecen en animales inmunodeficientes que, por tanto, no generaran una buena respuesta frente a la inmunización. En los ensayos clínicos que se han realizado en enfermos con tumores en estadios avanzados, se han visto remisiones parciales que hablan de un efecto beneficioso (149).

Un caso particular dentro de la inmunoterapia del cáncer lo constituyen los procesos linfoproliferativos de linfocitos B, ya que en ellos el antígeno tumoral presente en la superficie celular es una inmunoglobulina. En estos casos es factible una inmunoterapia pasiva con anticuerpos dirigidos contra el idiotipo de la inmunoglobulina de superficie de las células tumorales. En humanos se han realizado numerosos tratamientos, algunos con muy buenos resultados (un caso de remisión completa durante más de seis años) (150).

Sin embargo otras veces han surgido problemas de diversa índole. Algunos derivados de la presencia de antígeno (inmunoglobulina) circulante, otros de la desaparición de ese mismo antígeno de la superficie celular por modulación del antígeno de la superficie de las células tumorales o aparición de mutaciones en el clon tumoral; finalmente también el tratamiento se ha hecho inefectivo por respuesta del paciente frente al anticuerpo anti-idiotipo. En cualquier caso resulta una forma recomendable de tratamiento cuando han aparecido resistencias al tratamiento quimioterápico.

Aunque el tratamiento de tumores con anti-idiotipos se encuentre todavía en fase muy inicial y los resultados no sean aún muy buenos, todavía falta por recorrer un largo camino que permita llegar a esclarecer cuales son las características que debe tener el anticuerpo, su forma de administración etc... Por ejemplo, aunque son más recomendables los anticuerpos monoclonales que los policlonales, porque se puede lograr con ellos una mejor especificidad, al ir dirigidos frente a un sólo idiotipo son menos inmunogénicos y

pueden dar lugar más fácilmente a la aparición de resistencias por mutaciones de la célula tumoral o por modulación antigénica. Estos inconvenientes podrían evitarse realizando tratamientos con varios anticuerpos monoclonales anti-idiotipo simultáneamente (151).

Reconocimiento: Al Fondo de Investigaciones Sanitarias por las ayudas concedidas para la realización y publicación de nuestros trabajos sobre autoinmunidad e inmunidad natural.

BIBLIOGRAFIA

1. Ehrlich, P.: The Croonian lecture: On immunity. *Proc. R. Soc. Lond. (Biol)*, 1900; 66: 424.
2. Jerne N.K. The natural selection theory of antibody formation. *PNAS* 1955; 41: 849.
3. Burnet F. M. The clonal selection theory of acquired immunity. The University Press, Cambridge. 1959.
4. Tonegawa S. Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 1983; 302: 575.
5. Vitetta E. S., Berton M. T., Burger C., Kepron M., Lee W. T., Yin X.-M. Memory B and T cells. *Ann. Rev. Immunol.* 1991; 9: 193.
6. Linton P.-J., Decker D. J., Klinman N. R. Primary antibody forming cells and secondary B cells are generated from separate precursor cell subpopulations. *Cell* 1989; 59: 1049.
7. Berek C., Milstein C. The dynamic nature of the antibody repertoire. *Immunol. Rev.* 1988; 105:5.
8. Beverley P. C. L. Is T cell memory maintained by crossreactive stimulation? *Immunol Today* 1990; 11: 203.
9. Mackay C. R. T-cell memory: the connection between function, phenotype and migration pathways. *Immunol. Today* 1991; 12: 189-192.
10. Lee W. T., Yin W.-M., Vitetta E. S. Functional and ontogenic analysis of murine CD45Rhi and CD45Rlo CD4+ T cells. *J. Immunol.* 1990; 144: 3288.
11. Damle N. K., Childs A. L., Doyle L. V. Immunoregulatory T lymphocytes in man. *J. Immunol.* 1987; 139: 1501.
12. Ehrlich P., Morgenroth J. On hemolysins: Third communication. En: *The collected papers of Paul Ehrlich*, Vol.2, p. 205. Pergamon. London 1957.

13. Rose N. R., Witebsky E. Studies on organ specificity: V. Changes in the thyroid glands of rabbits following acute immunization with rabbit thyroid extracts. *J. Immunol.* 1956; 76:417.
14. Roitt I. R., Doniach D., Cambell B. et al. Autoantibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goitre). *Lancet* 1956; 2: 820.
15. Rose N. R. The discovery of thyroid autoimmunity. *Immunol. Today* 1991; 12: 167.
16. Burnet F. M., Fenner F. The production of antibodies. MacMillan, Londres. 1949.
17. Roberts I. M., Whittingham S., Mackay I. R. Tolerance to an autoantigen-tyroglobulin. Antigen-binding lymphocytes in the thymus and blood in health and autoimmune disease. *Lancet* 1973; ii: 936.
18. Hooper B., Whittingham S., Mathews J. D. Auto-immunity in a rural community. *Clin. Exp. Immunol.* 1972; 12: 79.
19. Cairns E., St. Germain J., Bell D. A. The in vitro production of anti-DNA antibody by cultured peripheral blood or tonsillar lymphoid cells from normal donors and SLE patients. *J. Immunol.* 1985; 135: 3839.
20. Cairns E., Block J., Bell D. A. Anti-DNA autoantibodies-producing hybridomas of normal human lymphoid origin. *J. Clin. Invest.* 1984; 74:880.
21. Zinkernagel R. M., Doherty P. C. Restriction of in vitro T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semi-allogeneic system. *Nature* 1974; 248: 701.
22. Harding C. F. Pathways of antigen processing. *Curr. Opinion Immunol.* 1991; 3: 3.
23. Jerne N. K. Towards a network theory of the immune system. *Ann. Inst. Pasteur* 1974; 125C: 373.
24. Jerne N. K. Idiotypes-Antigens on the inside. Ed: Roche. Basel 1982.
25. Jerne N. K., Roland J., Cazenave P. A. Recurrent idiotopes and internal images. *EMBO J.* 1982; 1: 243.
26. Manser T. The generation and utilization of antibody variable region diversity. En «Molecular genetics of immunoglobulin». Ed. Calaby F, Neuberger M S. Elsevier. Amsterdam. 1987; pp. 177-202.
27. Capra J. D., Tucker P. W. Human immunoglobulin heavy chain genes. *J. Biol. Chem.* 1989; 264: 12745.
28. Pascual V., Jennifer A., Capra J. D. Heavy chain variable region gene utilization in human antibodies. *Int. Rev. Immunol.* 1990; 5: 231.
29. Berman J. E., Mellis S. J., Pollock R. et al. Content and organization of the human Ig Vh locus: Definition of three new Vh families and linkage to the Ig Ch locus. *EMBO J.* 1988; 7: 727.
30. Kofler R., Dixon F. J., Theofilopoulos A. N. The genetic origin of autoantibodies. *Immunol. Today* 1987; 8: 374.
31. Makar R., Sanz I., Thomas J. W., Capra J. D. A structural basis for human cross-reacting idiotypes. *Ann. Inst. Pasteur/Immunol.* 1988; 139: 651.
32. Sanz I., Capra J. D. The genetic origin of human autoantibodies. *J. Immunol.* 1988; 140: 3283.
33. Kunkel H. G., Winchester R. J., Joslin F. G., Capra J. D. Similarities in the light chains of anti-gamma-globulins showing cross-idiotypic specificities. *J. Exp. Med.* 1974; 139: 128.
34. Andrews D. W., Capra J. D. Aminoacid sequence of the variable regions of light chains from two idiotypically cross-reactive human IgM anti-gamma-globulins of the Wa group. *Biochemistry* 1981; 20: 5816.
35. Chen P. P., Liu M., Sinha S., Carson D. A. A 16/6 idiotype-positive anti-DNA antibody is encoded by a conserved Vh gene with no somatic mutation. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 1429.
36. Shlomchik M., Maschelli M., Shan H. et al. Anti-DNA antibodies from autoimmune mice arise by clonal expansion and somatic mutation. *J. Exp. Med.* 1990; 171: 265.
37. Trepicchio W., Barrett K. J. Eleven MRL-lpr/lpr anti-DNA autoantibodies are encoded by genes from four Vh gene families: a potentially biased usage of Vh genes. *J. Immunol.* 1987; 138: 2323.
38. Chen P. P., Olsen N. J., Yang P.-M. et al. From human autoantibodies to the fetal antibody repertoire to B cell malignancy: its a small world after all. *Int. Rev. Immunol.* 1990; 5: 239.
39. Alt F. W., Blackwell T. K., Yancopoulos G. D. Development of the primary antibody repertoire. *Science* 1987; 238: 1079.
40. Siminovitch K. A.; Chen P. P. The biologic significance of natural autoimmune responses: relationship to the germline, early immune and malignant B cell variable gene repertoire. *Int. Rev. Immunol.* 1990; 5: 265.
41. Sthoenger Z. M., Wakai M., Tse D. B. et al. Production of autoantibodies by CD-5 expressing B lymphocytes from patients with chronic B lymphocytic leukemia. *J. Exp. Med.* 1989; 169: 255.
42. Miller J. F. A., Morahan G., Slattery R., Allison J. Transgenic models of T cell tolerance and autoimmunity. *Immunol. Rev.* 1990; 118: 22.
43. Scott B., Blüthmann H., Teh H. S., Von Boehmer H. The generation of mature T cells requires interaction of alpha/beta T cell-receptor with major histocompatibility antigens. *Nature* 1989; 338: 591.
44. Blackman M., Kappler J., Marrack P. The role of the T cell receptor in negative and positive selection of developing T cells. *Science* 1990; 248: 1335.
45. Von Boehmer H. The developmental biology of T lymphocytes. *Ann. Rev. Immunol.* 1988; 6: 309.
46. Nossal G. J. V. Winning by knock out or just by points? *Current Biol.* 1991; 1: 47.
47. Miller J. F. A. P., Morahan G., Allison J., Hoffmann. A transgenic approach to the study of peripheral T-cell tolerance. *Immunol. Rev.* 1991; 122:103.
48. Lo D., Freeman J., Hesse S., Brinster R. L., Sherman L. Peripheral tolerance in transgenic mice: tolerance to class II MHC and non-MHC transgene antigens. *Immunol. Rev.* 1991; 122: 87.
49. Nossal G. J. V. Immunologic tolerance: collaboration between antigen and lymphokines. *Science* 1989; 245: 147.
50. Gammon G., Sercarz E. E., Benichou G. The dominant self and the cryptic self: shaping of the autoreactive T-cell repertoire. *Immunol. Today* 1991; 12: 193.
51. Nossal G. J. V. Cellular mechanisms of immunological tolerance. *Ann. Rev. Immunol.* 1983; 1: 33.
52. Nossal G. J. V. B-cell selection and tolerance. *Curr. Opinion Immunol.* 1991; 3: 193.
53. Nemazee D., Buerki K. Clonal deletion of autoreactive B lymphocytes in bone marrow chimeras. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86: 8039.
54. Adams E., Basten A., Goodnow C. C. Intrinsic B cell hyporesponsiveness accounts for self-tolerance in lysozyme/antilysozyme double transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 5687.

55. Galelli S., Charlot B. Clonal anergy of memory B cells in epitope-specific regulation. *J. Immunol.* 1990; 145: 2397.
56. Woodland D. L., Happ M. P., Bill J., Palmer E. Requirement for cotolerogenic gene products in the clonal deletion of I-E reactive T cells. *Science* 1990; 247: 964.
57. Herman A., Kappler J. W., Marrack P., Pullen A. M. Superantigens: mechanism of T cell stimulation and role in immune responses. *Ann. Rev. Immunol.* 1991; 9: 745.
58. Palmer E. Infectious origins of superantigens. *Curr. Biol.* 1991; 1: 74.
59. Acha-Orbea H., Palmer E. Mls. A retrovirus exploits the immune system. *Immunol today* 1991; 12: 336.
60. Corley R. B., Lund F. E. Whos is zooming who? *Curr. Biol.* 1991; 1: 278.
61. Janeway C. A. Self superantigens? *Cell* 1990; 63: 659.
62. Pascual V., Capra J. D. B-cell superantigens? *Curr. Biol.* 1991; 1: 315.
63. Hardy R. R., Hayakawa K., Haaijam J., Herzenberg L. A. B-cell subpopulations identifiable by two-color fluorescence analysis using a dual-laser FACS. *Ann. NY Acad. Sci.* 1982; 399: 112.
64. Raveche E. S. Possible immunoregulatory role for CD5+B cells. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1990; 56: 135.
65. Kocks C., Rajewsky K. Stable expression and somatic hypermutation of antibody V regions on B-cell developmental pathways. *Ann. Rev. Immunol.* 1989; 7: 537.
66. Kantor A. B. The development and repertoire of B-1 cells (CD5 B cells). *Immunol. Today* 1991; 12: 389.
67. De la Concha E. G., Figueredo M. A., Subiza J. L. Immunity in ageing. *Eur. J. Gerontol.* 1992; 3. (en prensa).
68. Casali P., Notkins A. L. CD5+ B lymphocytes, polyreactive lymphocytes and the human B cell repertoire. *Immunol Today* 1989; 10: 364.
69. Hardy R. R. CD5 B cells: a separate lineage at last? *Curr. Biology* 1991; 1: 290.
70. Hardy R. R., Carmack C. E., Shinton S. A., Kemp J. D., Hayakawa K. Resolution and characterization of pro-B and pre-pro-B cell stages in normal mouse bone marrow. *J. Exp. Med.* 1991; 173: 1213.
71. Casali P., Notkins L. Probing the human B-cell repertoire with EBV: Polyreactive antibodies and CD5+ lymphocytes. *Ann. Rev. Immunol.* 1989; 7: 513.
72. Rajewsky K., Forster I., Cumano A. Evolutionary and somatic selection of the antibody repertoire in the mouse. *Science* 1987; 238: 1088.
73. Linton P.-J., Decker D. J., Klinman N. R. Primary antibody forming cells and secondary B cells are generated from separate precursor cell subpopulations. *Cell* 1989; 59: 1049.
74. Casali P., Burastero S. E., Balow J. E., Notkins A. L. High affinity antibodies to ssDNA are produced by CD5- B cells in systemic lupus erythematosus patients. *J. Immunol.* 1989; 143: 3476.
75. Bos N. A., Meeuwse C. G., Benner R. Murine B-cell repertoire under «antigen-free» conditions. En «idiotype networks in biology and medicine» eds. A. Osterhaus y F. Uytdehaag. Excerpta Medica, Amsterdam. 1990. p. 69.
76. Souroujon M., White-Scharf M. E., Andre-Schwartz J., Geftter M. L., Schwartz R. S. Preferential autoantibody reactivity of the preimmune B cell repertoire in normal mice. *J. Immunol.* 1988; 140: 4173.
77. Avramea S. Natural autoantibodies: from «horror autotoxicus» to «gnothi seauton». *Immunol Today* 1991; 12: 154.
78. Subiza J. L., Caturla A., Pascual-Salcedo D., Chamorro M. J., Gazapo E., Figueredo M. A., De la Concha E. G. DNA-antiDNA complexes account for part of the antihistone activity found in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 406.
79. Pereira L. F., Subiza J. L., Caturla A., Boimorto R., Bustos A., Marco F., De La Concha E. G. Histone-phospholipid interaction and its relation with anticardiolipin activity in autoimmune sera. 1992 (en prensa).
80. Subiza J. L., Caturla A., Pereira L. F., Camargo M. C., Bustos A., Boimorto R., De la Concha E. G. Evidence that a putative antiidiotypic monoclonal autoantibody may actually be recognizing circulating immunocomplexes. *J. Autoimmun.* 1992 (en prensa).
81. Kieber-Emmons T., Kohler H. Towards a unified theory of immunoglobulin structure-function relations. *Immunol. Rev.* 1986; 90: 29.
82. Gil J., Alvarez R., Viñuela J. E., Ruiz de Morales J. G., Bustos A., De la Concha E. G., Subiza J. L. Inhibition of in vivo tumor growth by a monoclonal IgM antibody recognizing tumor cell surface carbohydrates. *Cancer Res.* 1990; 50: 7301.
83. Subiza J. L., Coll J., Alvarez R., Valdivieso M., De la Concha E. G. IgM response and resistance to ascites tumor growth. *Cancer Immunol. Immunother.* 1987; 25: 87.
84. Subiza J. L., Viñuela J. E., Rodríguez R., Gil J., Figueredo M. A., De la Concha E. G. Development of splenic natural suppressor (NS) cells in Ehrlich tumor-bearing mice. *Int. J. Cancer.* 1989; 44: 307.
85. Viñuela J. E., Rodríguez R., Gil J., Coll J., De la Concha E. G., Subiza J. L. Antigen shedding vs. development of natural suppressor cells as mechanism of tumor escape in mice bearing Ehrlich tumor. *Int. J. Cancer* 1991; 47: 86.
86. De la Concha E. G., Puch C., Viñuela J., Subiza J. L. Mecanismos inmunológicos en la destrucción tumoral. *Rev. Cancer.* 1987; 1: 97.
87. Subiza J. L., Gil J., Rodríguez R., Ruiz de Morales J. G., Viñuela J. E., De la Concha E. G. Tumor cytostasis mediated by a monoclonal IgM antibody promoting adhesion between macrophages and tumor cells. Evidence for a lectin like behavior. *J. Immunol.* 1992 (en prensa).
88. Cohen I. R., Cooke A. Natural autoantibodies might prevent autoimmune disease. *Immunol Today* 1986; 7: 363.
89. Bandeira A., Coutinho A., Martínez C., Pereira P. The origin of «natural antibodies» and the internal activity of the immune system. *Int. Rev. Immunol.* 1988, 3, 47.
90. Holmberg D., Wennerstrom G., Andrade L., Coutinho A. The high idiotype connectivity of «natural» newborn antibodies is not found in adult, mitogen-reactive B cell repertoires. *Eur. J. Immunol.* 1986; 16: 82.
91. Holmberg D., Anderson A., Carlsson, Forsgren S. Establishment and functional implications of B cell connectivity. *Immunol. Rev.* 1989; 110: 89.
92. Vakil M., Kearney J. F. Functional characterization of monoclonal auto-anti-idiotypic antibodies isolated from the early B cell repertoire of Balb/c mice. *Eur. J. Immunol.* 1986; 16: 1151.
93. Vakil M., Kearney J. F. Regulatory influences of neonatal multispecific antibodies on the developing B cell repertoire. *Int. Rev. Immunol.* 1988; 3: 117.

94. Vakil M., Sauter H., Paige C., Kearney J. F. In vivo suppression of perinatal multispecific B cell results in a distortion of the adult B cell repertoire. *Eur. J. Immunol.* 1986; 16: 1159.
95. Kearney J. F., Vakil M. Idiotype directed interactions during ontogeny play a mayor role in the establishment of the adult B cell repertoire. *Immunol. Rev.* 1986; 94:39.
96. Coutinho A. Beyond clonal selection and network. *Immunol. Rev.* 1989; 110: 63.
97. Melchers F. Antigenicity, immunogenicity and tolerogenicity of idiotypes in an immune system with three classes of receptors: problems of a functional network. En «idiotype networks in biology and medicine» eds. A. Osterhaus y F. Uytdehaag. Excerpta Medica, Amsterdam 1990. p. 3.
98. Forni L., Heusser C., Coutinho A. Natural lymphocyte activation in post-natal development of germ-free and conventional mice. *Ann. Ins. Pasteur/Immunol.* 1988; 139: 245.
99. Monestier M., Bona C. A. Antibodies possessing multiple antigen specificities and exhibiting extensive idiotypic cross-reactivity. *Int. Rev. Immunol.* 1988; 3: 59.
100. Martínez-A. C., Pereira P., Toribio M. L., Marcos M. A. R., Bandeira A., De la Hera A., Marquez C., Cazenave P. A., Coutinho A. The participation of B cells and antibodies in the selection and maintenance of T cell repertoires. *Immunol. Rev.* 1988; 101: 191.
101. Marcos M. A. R., Andreu J. L., Alonso J. M., Faro J., Toribio M. L., Martínez-A. C. Physiological significance of thymic B lymphocytes. An appraisal. *Res. Immunol.* 1989; 140: 275.
102. Weksler M. E., Russo C., Siskind G. W. Peripheral T cells select the B-cell repertoire in old mice. *Immunol. Rev.* 1989; 110: 173.
103. Pereira P., Bandeira A., Coutinho A., Marcos M. A., Toribio M., Martínez-A. C. V-region connectivity in T cell repertoires. *Ann. Rev. Immunol.* 1989; 7: 209.
104. Gutierrez-Ramos J. C., Andreu J. L., Moreno de Alboran I. et al. Insights into autoimmunity: from classical models to current perspectives. *Immunol. Rev.* 1990; 73: 118.
105. Cohen I. Immunity to chaperonins in the pathogenesis of arthritis and diabetes. *Ann. Rev. Immunol.* 1991; 9: 567.
106. Tan E. M. Interactions between autoimmunity and molecular and cell biology. Bridges between clinical and basic sciences. *J. Clin. Invest.* 1989; 84: 1.
107. Schwartz R. S., Datta S. K. Autoimmunity and autoimmune diseases. En «Fundamental immunology. Second edition.» Ed. WE Paul. Raven Press Ltd. New York 1989, p. 819.
108. Grabar P. Autoantibodies and the physiological role of immunoglobulins. *Immunol. Today* 1983; 4: 337.
109. Kaufmann H. E. Heat shock proteins and the immune response. *Immunol. Today* 1990; 11: 129.
110. Coutinho A., Bandeira A. Tolerize one, tolerize them all: tolerance is self-assertion. *Immunol. Today* 1989; 10, 264.
111. Zamoyska R., Waldmann H., Matzinger P. Peripheral tolerance mechanisms prevent the development of autoreactive T cells in chimeras grafted with two minor incompatible thymuses. *Eur. J. Immunol.* 1989; 19: 111.
112. Surh C. D., Coppel R., Gershwin E. Structural requirement for autorreactivity on human pyruvate dehydrogenase-E2, the major autoantigen of biliary primary cirrhosis. *J. Immunol.* 1990; 144: 3367.
113. Friez W. MS as autoimmune disease: myelin antigens. *Res. Immunol.* 1989; 140: 181.
114. Cohen I. R., Young D. B. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunol. Today* 1991; 12: 105.
115. Portanova J. P., Arndt R. E., Kotzin B. L. Selective production of autoantibodies in graft-vs-host-induced and spontaneous murine lupus. *J. Immunol.* 1988; 140: 755.
116. Piechaczyk M., Bouanani M., Salhi S. L. et al. Antigenic domains on the human thyroglobulin molecule recognized by autoantibodies in patients sera and by natural autoantibodies isolated from the sera of healthy subjects. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1987; 45: 114.
117. Shlomchik M. J., Marshak-Rothstein A., Wolfowicz C. B., Rothstein T. L., Weigert M. G. The role of clonal selection and somatic mutation in autoimmunity. *Nature* 1987;328:805.
118. Davidson A., Shefner R., Livneh A., Diamond B. The role of somatic mutation of immunoglobulin genes in autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol.* 1987; 5: 85.
119. Shoenfeld Y., Iseberg D. The mosaic of autoimmunity (the factors associated with autoimmune disease). Elsevier. Amsterdam. 1989.
120. Nepom G. T., Erlich H. MHC class II molecules and autoimmunity. *Ann. Rev. Immunol.* 1991; 9: 493.
121. Pisetsky D. S., Grudier J. P., Gilkeson G. S. A role for immunogenic DNA in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1990; 33: 153.
122. Winfield J. B. Stress proteins, arthritis, and autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1497.
123. Elias D., Markovits D., Reshef T., van der Zee R., Cohen I. R. Induction and therapy of autoimmune diabetes in the non-obese diabetic (NOD/LT) mouse by a 65kDa heat shock protein. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 1576.
124. Van Rappard-van der Veen F. M., Rolink A. G., Gleichmann E. Diseases caused by reactions of T lymphocytes towards incompatible structure of the major histocompatibility complex. VI. Autoantibodies characteristic of systemic lupus erythematosus induced by abnormal T-B cell cooperation across I-E. *J. Exp. Med.* 1982; 155: 1555.
125. Janeway C. A., Yagi J., Conrad P. J., Katz M. E., Jones B., Vroegop S., Buxer S. T cells responses to MIs and to bacterial proteins that mimic its behavior. *Immunol. Rev.* 1989; 107: 61.
126. Friedman S. M., Posnett D. N., Tumang J. R., Cole B. C., Crow M. K. A potential role for microbial superantigens in the pathogenesis of systemic autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 1991; 34: 468.
127. Datta S. K. A search for underlying mechanisms of systemic autoimmune disease in the NZB X SWR model. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 1989; 51: 141.
128. Varela F., Anderson A., Dietrich G., Sundblad A., Holmberg D., Kazatchkine M., Coutinho A. Population dynamics of natural antibodies in normal and autoimmune individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991; 88: 5917.

129. Puccetti A., Minliorini P., Sabbaga G., Madaio M. P. Human and murine anti-DNA antibodies induce the production of anti-idiotypic antibodies with autoantigen-binding properties (epibodies) through immune-network interactions. *J. Immunol.* 1990;145: 4229.
130. Hahn B. H., Ebling F. M. Suppression of NZB/NZW murine nephritis by administration of a syngeneic monoclonal antibody to DNA. *J. Clin. Invest.* 1983; 71:1728.
131. Imbach P., Barandun S., D'Apuzzo et al. High dose intravenous gamma-globulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1981; i 1228.
132. Kaveri S.-V., Dietrich G., Hurez V., Kazatchkine M. D. Intravenous Immunoglobulins in the treatment of autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1991, 86, 192.
133. Roux K. H., Tankersley D. L. A view of the human idiotypic repertoire: electron microscopic and immunologic analysis of spontaneous idiotype-antiidiotype dimers in pooled human IgG. *J. Immunol.* 1990; 144: 1387.
134. Sundblad A., Huetz F., Portnoi D., Coutinho A. Stimulation of B and T cells by in vivo high dose immunoglobulin administration in normal mice. *J. Autoimmun.* 1991; 4: 325.
135. Nilsson I. M., Berntorp E., Zettervall O. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia and antibodies to factor VIII by combined treatment with intravenous IgG, cyclophosphamide and factor VIII. *N. Eng. J. Med.* 1988; 318: 947.
136. Anderson A., Forsgren S., Soderstrom A., Holmberg D. Monoclonal, natural, antibodies prevent development of diabetes in the non-obese diabetic (NOD) mouse. *J. Autoimmun.* 1991; 4: 733.
137. Saint-Remy J. M. R. The idiotypic network and immediate hypersensitivity. En «Idiotypic network and disease». Ed. J. Cerny, J. Hiernaux. American Society for Microbiology. Washington. 1990. p. 139.
138. Saint-Remy J. M. R., Lebecque S. J., Lebrun P. M., Jacquemin M. G. Human immune response to allergens of house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*. V. Auto-anti-idiotypic antibody characterization and cross-reactivity. *Eur. J. Immunol.* 1988; 18: 1009.
139. Erlanger B. Auto-anti-idiotypic, autoimmunity and some thoughts on the structure of internal images. *Intern. Rev. Immunol.* 1989; 5: 131.
140. Kieber-Emmons, Getzoff E., Kohler H. Perspectives on antigenicity and idiotypy. *Int. Rev. Immunol.* 1987; 2: 339.
141. Gaulton G. N., Sharpe A. H., Chang D. W., Fields B. N., Greene M. I. Syngeneic monoclonal internal image anti-idiotopes as prophylactic vaccines. *J. Immunol.* 1987; 137: 2930.
142. Kennedy R. C., Eichberg J. W., Landford R. E., Dreesman G. R. Anti-idiotypic antibody vaccine for type B viral hepatitis in chimpanzees. *Science* 1986; 232: 220.
143. Gaulton G. N., Weiner D. B. Viral infections. En «Idiotypic network and disease». Ed. J. Cerny, J. Hiernaux. American Society for Microbiology. Washington. 1990. p. 31.
144. Kennedy R. C. Strategies to develop idiotypic-based vaccines against hepatitis B virus and human immunodeficiency virus. En «Idiotypic networks in biology and medicine». Ed. A Osterhaus, F Uytendhaag. Excerpta Medica. Amsterdam 1990. p. 273.
145. Hiernaux J. R. Idiotypic vaccines and infectious diseases. *Infect. Immun.* 1988; 56: 1407.
146. Colley D. G. Occurrence, roles, and uses of idiotypes and anti-idiotypes in parasitic diseases. En «Idiotypic network and disease». Ed. J. Cerny, J. Hiernaux. American Society for Microbiology. Washington. 1990. p. 71.
147. Westerink M. A. J., Muller E., Apicella M. A. Anti-idiotypic antibodies to bacterial capsular polysaccharides. En «Idiotypic network and disease». Ed. J. Cerny, J. Hiernaux. American Society for Microbiology. Washington. 1990. p. 107.
148. Rayhaudhury S., Saeki Y., Chen J. J., Kohler H. Tumor specific idiotypic vaccines. III Induction of T helper cells by anti-idiotypic and tumor cells. *J. Immunol.* 1987; 139: 2096.
149. Herlyn D., Wetendorff, Koprowski H. Modulation of cancer patients' immune response by anti-idiotypic antibodies. *Int. Rev. Immunol.* 1989; 4: 347.
150. Miller R. A., Maloney D. G., Warnke R., Levy R. Treatment of B-cell lymphoma with monoclonal anti-idiotypic antibody. *N. Eng. J. Med.* 1982; 306: 517.
151. Wetendorff M., Koprowski H., Herlyn D. Modulation of antitumor immunity by anti-idiotypic antibodies. En «Idiotypic network and disease». Ed. J. Cerny, J. Hiernaux. American Society for Microbiology. Washington. 1990. p. 203.

**CONTESTACION A CARGO DEL
EXCMO.
SR. DR. D. ANTONIO GARCIA PEREZ**

**EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMOS. SRES. ACADEMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:**

Querría en primer lugar agradecer a esta Real Academia el que me haya designado para recibir a nuestro nuevo miembro, el doctor Emilio Gómez de la Concha, y querría también empezar por felicitarle y darle nuestra bienvenida en nombre de la Corporación. Si algún título puedo ostentar para haber sido encargado de ello, es quizá el de ser, creo que sin disputa, su más antiguo amigo, ya que le conocí cuando, aún de pocas semanas de edad, nos acompañaba, desde su cuna y junto a doña Lola, su madre, cuando su padre, nuestro inolvidable maestro el Profesor Gómez Orbaneja, y el que os habla nos reuníamos en su propia casa por la noche a trabajar revolviendo sus revistas y haciendo microfotografías de artesanía en aquella penuria de medios oficiales en que nos desenvolvíamos, con una rudimentaria cámara acoplada al microscopio

de don José fotografiando preparaciones histológicas cortadas en un microtomo de congelación adquirido por él mismo en el Rastro, trabajosamente deshidratadas con alcoholes absolutos que eran más bien relativos, y montadas con trozos de placas radiográficas usadas porque no había cubreobjetos. Me atrevo a intuir que ya entonces empezó Emilio a conocer y codificar en su subconsciente el modelo y el ejemplo de seriedad, honrada y tenaz laboriosidad contra viento y marea que nos dio a todos don José y que ha contribuido a hacer posible el día de hoy.

Todo nuevo académico es motivo de alegría y satisfacción para los que somos sus compañeros, pero en este caso la satisfacción es doble, porque la Academia no sólo estrena Académico, sino que también estrena Ciencia: la Inmunología, que tiene ya aquí un digno representante en el Dr. Gómez de la Concha. Un joven Académico para una Ciencia joven que cuenta en su prehistoria, como nos recordaba en su discurso, acontecimientos tan revolucionarios como la vacunación antivariólica de Jenner (1798), uno de los más significativos logros de la Medicina que, precisamente por su eficacia, ha conseguido paradójicamente no ser ya necesaria porque, tras dos siglos, cumplió su misión de erradicar aquella enfermedad. Y en lo que podemos llamar su historia moderna, ha desarrollado concepciones teóricas de tan trascendente aplicación práctica como por ejemplo, la defensa frente a las infecciones, la anafilaxia o la alergia, sin que podamos siquiera intuir qué es lo que nos reserva para sorprendernos en el futuro.

Nuestro Académico, cultivador entusiasta y eficaz de esta Ciencia nueva, hizo brillantemente sus estudios en Madrid (1962-1968) con magníficas calificaciones y con Premio Extraordinario de Licenciatura. Decantó enseguida su vocación hacia la Inmunología, cuyo estudio inició en la Fundación Jiménez Díaz con el Dr. Ortiz Maslloréns, maestro de gran parte de los actuales inmunólogos españoles. Hizo bajo su dirección su Tesis doctoral sobre la respuesta inmune frente al entonces llamado antígeno Australia, que hoy identificamos como el HBs Ag o antígeno de superficie de la hepatitis B (1972-1974), tesis con la que obtuvo el Premio Extraordinario de Doctorado. Demostraba en ella la presencia de anticuerpos en el suero, no sólo de los individuos que habían padecido la enfermedad, sino también de personas aparentemente sanas y especialmente, de los vinculados a lo que hoy llamamos «grupos de riesgo» (personal sanitario y pacientes renales en hemodiálisis), lo que indicaba

la frecuencia de las infecciones subclínicas, comprobando también que la capacidad de resistencia frente a la enfermedad estaba en relación directa con los niveles de anticuerpos anti-antígeno Australia y contribuyendo así a identificar a éste como el antígeno específico de la hepatitis B. Estos hallazgos fundamentales de su Tesis merecieron ser publicados en varios trabajos en *Lancet* (1974 y 1975) (1, 2, 3, 4), entrando desde entonces a formar parte de la bibliografía fundamental de esta enfermedad.

Ya con su título de inmunólogo marchó a ampliar estudios a Inglaterra, en el Departamento de Inmunología del Clinical Research Center de Harrow donde permaneció dos años, con una beca del British Council prorrogada con otra de la Fundación Juan March. Allí estudió especialmente la interacción entre las subpoblaciones linfocitarias y su papel en la regulación de la respuesta inmune, aplicando sus hallazgos al estudio de la Inmunodeficiencia común variable, en la que encontró que el fracaso de los linfocitos T no es primario, sino secundario al fallo de los linfocitos B. Querría hacer notar la trascendencia de estos trabajos, que vieron la luz también en revistas de ámbito universal (5-7), y que son precursores de algo que es ya casi un axioma en Inmunología, esto es, la mutua y coordinada influencia que las subpoblaciones T y B tienen en cualquier respuesta inmune.

De regreso a España pasa a formar parte del Servicio de Inmunología del Hospital Ramón y Cajal como Jefe de Sección por concurso-oposición, estudiando en colaboración con este Hospital y con el de La Paz el mismo tema de las interacciones B-T en diversas inmunodeficiencias genéticas, como el síndrome de Wiskott-Aldrich, la inmunodeficiencia severa combinada, el síndrome hiper IgE y otras, y estudiando también la capacidad funcional que conservan las células neoplásicas de cuadros linfoproliferativos en cuanto al proceso de regulación de la inmunidad por estas mismas interacciones B-T, centrándose sobre todo en la leucemia aguda linfoblástica, en el síndrome de Sézary y en los linfomas T infantiles.

Obtiene en 1983 la jefatura del servicio de Inmunología del Hospital Clínico de San Carlos por concurso de méritos, cargo que desempeñó actualmente, y en el que desarrolla fundamentalmente, con sus eficaces colaboradores, dos líneas de investigación: la autoinmunidad, tema al que ha dedicado su discurso, y los mecanismos inmunológicos de defensa frente a tumores, en los que, con Subiza, ha encontrado un efecto de citotoxicidad mediada por IgM y ma-

crófagos, no descrito previamente (8). Estudia también, aparte de otros temas, diversos aspectos de los anticuerpos antihistonas, característicos del lupus eritematoso sistémico inducido por drogas (9). Paralelamente a su actividad científica, plasmada en más de cien trabajos, de los que la mitad han sido publicados en revistas de ámbito mundial, dirige el servicio de Inmunología, cuyo eficaz apoyo a las Clínicas conocemos muy bien todos los que trabajamos o hemos trabajado en el Hospital de San Carlos, como conocemos también su espíritu de colaboración desinteresada.

Y en su vertiente docente, pese a que la Inmunología no se ha diferenciado aún como «asignatura de curriculum» —quizá por la resistencia pasiva que las Facultades de Medicina ofrecen a cualquier cambio en sus tradicionales planes de estudio— desarrolla las lecciones de su área en Patología General, Microbiología, Patología Médica y Patología Quirúrgica, y además de su propio Curso monográfico de Doctorado, colabora activamente en muchos de los que organizamos los demás, realizando así el objetivo de lo que se ha llamado «enseñanza integrada».

En lo académico, es miembro fundador de la Sociedad Española de Inmunología, de la que ha sido Vicepresidente, y miembro de la misma Sociedad inglesa desde 1976. Ha sido también Presidente de la Comisión Nacional de su especialidad, y como tal, miembro del Consejo Nacional de Especialidades Médicas (1985-1990).

Por último, el Dr. Gómez de la Concha no es nuevo en esta Academia. Desde 1983 fue miembro correspondiente de ella en virtud del Premio anual de la Corporación para trabajos científicos, con un estudio sobre Inmunología y linfomas, publicado en nuestros Anales (10).

* * *

Tal es la semblanza científica de nuestro nuevo académico. Y en lo humano, todos le conocemos como hombre serio, cabal, callado y afable, y como trabajador incansable, riguroso y honesto, siguiendo en todo la línea y ejemplo del que fue su padre y mi maestro, don José Gómez Orbaneja, a quien querría rendir de nuevo homenaje aquí.

* * *

El discurso

Nos plantea el Dr. Gómez de la Concha el arduo problema —aún sin solución definitiva— de la autoinmunidad, y nos lo plantea desde sus orígenes, desde el «horror autotoxicus» de Ehrlich (1904), en virtud del cual era impensable el fenómeno autoinmune, que significaría la autodestrucción del propio organismo. Durante muchos años prevaleció este principio, que hizo rechazar a algunos la validez de estudios experimentales que parecían demostrar la posibilidad de generar autoanticuerpos en animales, alegando que los antígenos empleados no eran «los propios tejidos del animal», sino otros diferentes, modificados en las previas manipulaciones. Habían de pasar muchos años hasta que se reemprendiera el estudio de la autoinmunidad, basándose ya en otros principios, sobre todo en la *inmunotolerancia*, es decir, la capacidad del organismo para tolerar determinados antígenos sin desarrollar respuesta inmune frente a ellos. Expone el beneficiario la teoría de los clones prohibidos, o sea, la inhibición o incluso la delección de las líneas celulares capaces de desarrollar autoinmunidad, como consecuencia de la convivencia con sus tejidos diana durante la etapa fetal. Digamos que esta posibilidad de inhibir la respuesta inmune del embrión por su adaptación al antígeno durante el período embrionario se ha estudiado también en la sensibilización por contacto: sensibilizando cobayas hembra con DNCB durante la gestación, la descendencia se hace refractaria a la sensibilización activa frente a este antígeno (11).

Pero hemos visto cómo la teoría de los clones prohibidos puede no ser suficiente para explicar la autoinmunidad, y el Dr. Gómez de la Concha nos lleva, a través de un interesante recorrido por diversas hipótesis, a una nueva concepción del fenómeno autoinmune, que no sólo resulta ser posible, sino en cierta medida necesario, formando parte incluso de la modulación y autorregulación del propio sistema inmune. La clínica nos ayuda a aceptar esta hipótesis, puesto que en individuos normales se pueden detectar unas ciertas tasas de autoanticuerpos sin que se traduzcan en patología alguna. Se nos plantea así la autoinmunidad como un proceso normal, como toda la inmunidad gobernada genéticamente, y teniendo verosimilmente como marcadores principales los antígenos HLA clase II (DR y DQ). Lo importante y patológico no sería entonces lo cualitativo, sino lo cuantitativo, el que alguna de las líneas de autoanticuerpos se disparara, produciendo enfermedad. Queda

sin embargo sin explicar el por qué en ocasiones se disparan y crean una patología o contribuyen a ella. Parece muy probable que, entre otras circunstancias, existiera un componente genético directo o inducido por mutaciones, demostrado en algunos casos, intuido en otros, que nos explicaría quizá el que en muchas enfermedades autoinmunes se demuestren autoanticuerpos diversos que no parecen en relación directa con el proceso fundamental. Por otra parte, en algunos casos los fenómenos autoinmunes acompañan a —o se acompañan de— otros trastornos de la inmunidad, demostrando así que ésta es un todo coherente, y un fallo en una de sus áreas arrastra fácilmente al fracaso de las demás.

* * *

Es sorprendente la cantidad de proyecciones que la autoinmunidad tiene en la Medicina actual. Limitándome a mi campo —la Dermatología— se catalogan gran número de dermatosis en las que existe o se intuye esta relación. Procesos incluso no propiamente patológicos, como la canicie, que se ha querido explicar como un fenómeno autoinmune contra los melanocitos del folículo piloso (12).

Nuestra especialidad tuvo además un papel en la historia de la autoinmunidad. Uno de los más antiguos, y a la vez, más instructivos ejemplos es el de los anticuerpos que se detectan a través de la serología clásica de la sífilis, llamados entonces *reaginas*, nombre que, por cierto, entró en colisión con la misma denominación que después se aplicó a los anticuerpos IgE de la atopia. En la primitiva técnica de Wasserman (1906) se empleaban como antígeno órganos de feto heredosifilítico ricos en treponemas. Pronto se vio que la reacción se desarrollaba también sin perder especificidad empleando extractos de órganos normales de animales. Se comprobó que los anticuerpos detectados en el suero del paciente eran anticuerpos antilipoideos, teóricamente inespecíficos, y se pensó que se formarían bajo el estímulo no del treponema, sino de las destrucciones tisulares que éste causaba. En 1941, Mary Panghorn demostró que el antígeno no era cualquier fosfolípido, sino uno determinado, al que llamó *cardiolipina*, en alusión a su demostración en el corazón de caballo (13). El enigma de porqué en la sífilis se formaban estos anticuerpos anticardiolipina, tan inespecíficos y específicos a la vez,

no se aclaró hasta hace pocos años, en que se comprobó que la cardiolipina es al mismo tiempo componente estructural del treponema —lo que explica su exceso en la sífilis y su especificidad— y de las mitocondrias humanas y de todos los mamíferos (14), lo que a su vez justifica su inespecificidad, dando a los anticuerpos anticardiolipina el carácter de ser autoanticuerpos y heteroanticuerpos al mismo tiempo, y recordándonos además que la Naturaleza fabrica cosas muy diferentes empleando los mismos materiales. A su vez, el llamado *anticoagulante lúpico*, presente en un 10% de LES, ha resultado ser un autoanticuerpo antilipoideo cercano a la reagina de la sífilis, que por inmunidad cruzada da lugar a las falsas reacciones serológicas positivas que la clínica había encontrado ya desde hace muchos años en algunos casos de lupus eritematoso (15).

* * *

Son, como señalé más arriba, muy numerosos los procesos dermatológicos en que interviene la autoinmunidad. Permitidme que, aun a riesgo de cansar vuestra atención, intente a manera de ensayo una clasificación —más bien, una categorización— de algunos de ellos.

Correspondería el primer lugar al *lupus eritematoso sistémico*, en cuya patogenia hay factores genéticos —si bien no constantes ni bien precisados experimentalmente, pero en cambio, hace tiempo intuidos por la clínica (16, 17)— y hay a la vez factores ambientales (por ejemplo, la luz del sol o algunos fármacos) capaces, entre otras cosas, de desnaturalizar las estructuras orgánicas, facilitando así la formación de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos, fundamentalmente antinucleares, de los que fue precursor la célula LE de Hargraves, han llegado a ser de una extraordinaria variedad y tienen una peculiar y casi críptica nomenclatura (Anti-DNA, anti-ENA con sus numerosas fracciones, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, anti-histonas, etc), con la particularidad de que algunos de ellos caracterizan algunas de las muchas variantes clínicas de la enfermedad, con una correlación clínico-inmunológica poco común (18-25).

Es distinto el esquema autoinmune del *pénfigo*, en el que el autoanticuerpo es uno solo, dirigido específicamente contra la superficie de las células de los epitelios planos estratificados (26). Este autoanticuerpo no actuaría directamente, sino poniendo en marcha

una compleja cascada (estimulación del plasminógeno, que genera plasmina, con capacidad lítica sobre los desmosomas), desembocando en la formación de la ampolla por acantolisis (27). En el pénfigo reencontramos también el componente genético, representado por su alta incidencia en individuos con determinados grupos HLA clase II (DRW4, DQ1) (28, 29).

Es también específico el autoanticuerpo del *penfigoide*, dirigido contra un elemento de la membrana basal (30), que ha podido ser delimitado en inmunohistoquímica ultraestructural mediante anticuerpos monoclonales (31,32), y que produce la ampolla subepidérmica también por vía mediadores, que aquí son polinucleares y eosinófilos atraídos por quimiotaxis (33, 34). Es igualmente específico el de otra enfermedad muy próxima al *penfigoide* y también con formación de ampollas subepidérmicas, la *epidermolisis ampollosa adquirida*, aunque la estructura diana es cualitativa y topográficamente diferente del antígeno del *penfigoide* (35).

Sin duda constituyen un grupo muy peculiar otra serie de dermatosis que se postulan como autoinmunes en función de sus frecuentes asociaciones con los llamados *autoanticuerpos órganoespecíficos*. Es sorprendente esta familia, clínicamente heterogénea, que comprende como dermatosis al menos el *vitiligo*, el *liquen escleroso* y algunos casos de *alopecia areata*. En una pequeña proporción de casos pueden coincidir dos de ellas, muy rara vez las tres, pero en cambio, las tres coinciden con cierta frecuencia con anticuerpos órganoespecíficos (anti-microsomas tiroideos, anti-tiroglobulina, anti-células insulares, anti-células parietales o anti-músculo liso), pero salvo algunos casos, sin que esta presencia produzca la correspondiente patología específica. Es el *vitiligo* el que ha suscitado mayor número de investigaciones (36-42 y muchas otras no recogidas aquí), y en él se ha demostrado además la existencia de anticuerpos antimelanocitos (43-46).

La coincidencia con los anticuerpos órganoespecíficos o con patologías que derivan de ellos se da con alta frecuencia también en el *liquen escleroso* (47, 48), e igualmente en la *alopecia areata* se ha postulado la presencia de autoanticuerpos (49).

Todas estas coincidencias podrían tener una explicación genética, incidiendo estos cuadros en individuos con predisposición a patología autoinmune, y en la clínica se encuentran no rara vez familias en las que varias de estas afecciones se asocian entre sí en forma

abigarrada y aparentemente caprichosa, mezclándose en el mismo árbol y a veces, en el mismo paciente (50, 51, 52).

Nos parece más impreciso aún el componente autoinmune en otras dermatosis en las que los hallazgos no pasan por ahora de la categoría de «marcadores». Tal sucede con los anticuerpos anti-centrómero de la *acroesclerosis* (53) o el Scl-70 de la *esclerodermia sistémica* (54), o el ENA anti-RNP de la *enfermedad mixta del tejido conjuntivo* (55), o los a/c antihistonas del *LES inducido por drogas* (56). También se han postulado mecanismos autoinmunes para la *dermatomiositis* (57), aunque no confirmados por otros autores, pero verosímiles desde la clínica, ya que el tratamiento con inmunosupresores es efectivo en esta enfermedad.

* * *

Mecanismo sorprendente, diferente y único, es el que se postula para el herpes gestationis, raro proceso ampollosa grave que se da en uno de cada 60.000 embarazos, en el que la respuesta autoinmune es más bien heteroinmune, puesto que la desarrolla la madre frente a antígenos HLA del feto procedentes de la dotación cromosómica del padre (58, 59). El mecanismo por el que estos anticuerpos intervienen —si es que lo hacen— en la reacción ampollosa característica de la enfermedad en la gestante no es conocido, pero el herpes gestationis produce también una cierta tasa de mortalidad fetal, posiblemente explicable por esta causa.

* * *

Y nos quedarían por último los fenómenos, también en cierto modo heteroinmunes, secundarios a tumores. Quizá el paradigma sea el *vitiligo* que puede aparecer en el curso de algunos *melanomas* por anticuerpos contra los melanocitos tumorales que, aunque dirigidos contra ellos —como tantas veces sucede en Inmunología, sin utilidad clínica— son capaces de destruir también los melanocitos normales de la piel peritumoral, y de depigmentarla (60-62).

* * *

Aún podríamos continuar con ejemplos dermatológicos de patología autoinmune, comprobada o presumida: la *esclerodermia cir-*

cunscrita, el síndrome de Vogt-Koyanaghi, con anticuerpos contra los melanocitos uveales y epidérmicos (63), la llamada *púrpura auoeritocitaria* —que en realidad es una psicodermatosis, con autolesiones en las que se extravasan hematíes que desencadenan una auto-respuesta inmune (64), o los anticuerpos antiprogesterona que se han postulado en diversas dermatosis del embarazo o de ritmo catamenial (65).

Son también especialmente interesantes las situaciones que podríamos llamar «de encrucijada». Así en la fase esclerodermiforme del *síndrome tóxico por aceite de colza*, que recuerda en su clínica a la esclerodermia, se ha postulado también un componente de autoinmunidad (66). Más aún, en el SIDA parecen mezclarse igualmente fenómenos autoinmunes (29).

* * *

Hemos visto, pues, en este somero e incompleto repaso, la importancia en clínica dermatológica de los fenómenos autoinmunes, y ello sin invadir el campo de la Medicina interna o de otras especialidades, donde destacan procesos como algunas formas de *diabetes*, el *Addison*, la *anemia perniciosa*, la *púrpura trombocitopénica*, algunas *anemias hemolíticas*, la *hemoglobinuria paroxística*, la *tiroiditis de Hashimoto* o el caso especial —y también único— de la *reacción injerto contra huésped*, la cual, por otra parte, tiene un importante componente dermatológico en su clínica (67).

* * *

Querría, sin embargo, como epílogo, hacer una llamada de atención. La autoinmunidad es sin duda muy importante en Patología, pero no podemos intentar explicar todo como autoinmunidad. Corremos con frecuencia el riesgo de tomar los efectos por causas, interpretando que se produce enfermedad porque hay autoanticuerpos, cuando es posible que en muchos casos haya autoanticuerpos porque se ha producido enfermedad; o en otras ocasiones, hipertrofiando los hallazgos de autoanticuerpos en procesos en que su importancia es secundaria, con lo que tomamos por brazos de gigantes las aspas de los molinos. El pensamiento científico tiende a menudo a las explicaciones simplistas, y ello además suele seguir

una moda. En un tiempo todo eran diátesis; después fueron infecciones, y había que buscar la bacteria específica —más tarde, el virus— de cada enfermedad. Ahora todo es inmunidad. Debemos comprender que en cualquier proceso hay mucha más complejidad de lo que a primera vista nos parece, y que esa «teoría general de todo» que busca la Filosofía no nos es dable, al menos para nuestra limitada capacidad intelectual. La Ciencia se hace pacientemente, las más de las veces por tanteo y error. Sólo el tenaz esfuerzo de muchos durante mucho tiempo va permitiendo avanzar en nuestros conocimientos. Y el asumir resignadamente que nuestras verdades científicas son provisionales, que «lo que hoy es, mañana se echa al horno» (Mat. 6, 31), es además base de ese sentido crítico que es consustancial de toda investigación.

* * *

Termino ya, agradeciéndoles a todos su paciencia, y reiterando mi felicitación en nombre propio y de la Academia a Emilio, a sus familiares y de una manera especialmente entrañable, a doña Lola, que tanta parte silenciosa ha tenido y tiene en la trayectoria científica y académica familiar. Todos esperamos —estamos seguros de ello— que nuestro nuevo colega aporte con su juventud y la de la rama de la Ciencia que cultiva, una nueva savia a esta más que bicentenaria institución.

BIBLIOGRAFIA

1. Gómez de la Concha, E.; Egido de los Ríos, J.; Ortiz Maslloréns, F.; Hernández Guío, C.: «Immunity to Hepatitis B in a haemodialysis unit». *Lancet*, 1974, ii: 461.
2. Gómez de la Concha, E.; Ortiz Maslloréns, F.; Hernández Guío, C.: «Frequency of hepatitis B antigen or antibody in household contacts of HB-Ag carriers». *Lancet*, 1974, ii: 1267.
3. Gómez de la Concha, E.; Ortiz Maslloréns, F.; Hernández Guío, C.: «Hepatitis B virus infection and active chronic hepatitis». *Lancet*, 1975, ii: 1429.
4. Gómez de la Concha, E.; Ortiz Maslloréns, F.; Hernández Guío, C.; Hernando, L.: «Role of HBsAb in development of hepatitis». *Lancet*, 1975, ii: 304-307.
5. Gómez de la Concha, E.; Oldham, G.; Webster, A.; Asherson, G. L.; Platts-Mills, T.: «Quantitative measurements of T and B cells function in "variable" primary hypogammaglobulinaemia. Evidence for a primary B cell defect». *Clin. and Exper. Immunol.*, 1977, 27: 208-215.
6. Janossy, G.; Gómez de la Concha, E.; Luquetti, A.; Snajdr, J.; Waxdal, M.; Platts-Mills, T.: «Lymphocyte activation VII: T cell regulation of immunoglobulin synthesis and proliferation in pokeweed (Pa-1) stimulated human lymphocyte cultures». *Scand. J. Immunol.*, 1977, 6: 109-123.
7. Broom, B.; Gómez de la Concha, E.; Webster, A.; Loewy, G.; Asherson, G. L.: «Dichotomy between immunoglobulin synthesis by B cells in gut and blood of patients with hypogammaglobulinaemia». *Lancet*, 1975, 2: 253-256.
8. Gil, J.; Alvarez, R.; Viñuela, J. E.; Ruiz de Morales, J.; Bustos, A.; Gómez de la Concha, E.: «Inhibition of in vivo tumor growth by a monoclonal

- IgM antibody recognizing tumorcell surface carbohydrates». *Cancer Research*, 1990, 50: 7301-7306.
9. Subiza, J. L.; Caturla, A.; Pascual-Salcedo, D.; Chamorro, M. J.; Gazapo, E.; Figueredo, M. A.; Gómez de la Concha, E.: «DNA/anti-DNA complexes account for part of the anti-histone activity found in patients with systemic lupus erythematosus». *Arthritis and Rheumatism* 1989, 32: 406-412.
 10. Gómez de la Concha, E.: «Inmunología y linfomas». *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 1984, 101: 15-38.
 11. Harber, L. C.; Rosenthal, S. A.; Baer, R. L.: «Actively acquired tolerance to dinitrochlorobenzene». *J. Invest. Dermatol.*, 1961, 37: 241-242.
 12. Dawler, R. P. R.: «Integumentary associations of pernicious anemia». *Br. J. Dermatol.*, 1970, 82: 221-223.
 13. Panghorn, M. C.: «A new serologically active phospholipid from beef heart». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, 48: 484-486.
 14. Robertson, D. H. H.; McMillan, A.; Young, H.: *Clinical practice in sexually transmissible diseases* (2.ª ed.). Churchill-Livingstone, Edinburgh, 1989 (pp. 118-135).
 15. Shoefield, Y.; Shaulian, E.; Sharklai, M.: «Circulating anticoagulant and serological test for syphilis». *Acta Dermato-Venereol.* (Stockh), 1980, 60: 365-367.
 16. Arnett, F. C.: «HLA and genetic predisposition to lupus erythematosus and other dermatological disorders». *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1985, 13: 472-481.
 17. Burch, P. R. J.; Rowell, N. R.: «Lupus erythematosus: Analysis of the sex and age-distribution of the discoid and systemic forms of the disease in different countries». *Acta Dermato-Venereol.* (Stockh), 1970, 50: 293-301.
 18. Provost, T. T.: «Subsets in systemic lupus erythematosus». *J. Invest. Dermatol.*, 1979, 72: 110-113.
 19. Sontheimer, R. D.; Gillian, J. N.: «Subacute lupus erythematosus. A cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset». *Arch. Dermatol.*, 1979, 115: 1409-1415.
 20. Provost, T. T.; Reichlin, M.: «Antinuclear antibody negative systemic lupus erythematosus- Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) antibodies». *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1981, 4: 84-89.
 21. Synkowski, D. R.; Reichlin, M.; Provost, T. T.: «Serum antibodies in systemic lupus erythematosus and correlation with cutaneous features». *J. Rheumatol.*, 1982, 9: 380-385.
 22. Rowell, N. R.: «The natural history of lupus erythematosus». *Clin. Exper. Dermatol.*, 1984, 9: 217-231.
 23. Provost, T. T.; Herrera-Esparza, R.; Díaz, L. A.: «Nucleoprotein autoantibodies in lupus erythematosus». *J. Invest. Dermatol.*, 1985, 85 (suppl. 1): 133s-139s.
 24. Alzate, C.; Fonseca, E.; Pascual, D., et al.: «Significado clínico de los anticuerpos anti SS-A/Ro». *Actas Dermosif.*, 1987, 78: 646-660.
 25. García Pérez, A.: «Sobre las formas clínicas del lupus eritematoso». *Rev. Clín. Esp.*, 1987, 181: 293-295.
 26. Beutner, E. H.; Lever, W. F.; Witebski, E., et al.: «Autoantibodies in pemphigus vulgaris». *JAMA*, 1965, 192: 682-688.
 27. Hashimoto, T.; Sugiura, M.; Kurihara, S.; Nishikawa, T.: «In vitro complement activation by intercellular antibodies». *J. Invest. Dermatol.*, 1982, 78: 316-318.
 28. Park, M. S.; Ahmed, A. R.; Terasaki, P. I.; Tiwari, J. L.: «HLA-DRW4 in 91 % of Jewish pemphigus vulgaris patients». *Lancet*, 1979, 2: 441-442.
 29. Lockwood, C. M.; Pye, R. J.: «Basic mechanisms of autoimmunity». En: Champion, R. H.; Pye, R. J.: *Recent Advances in Dermatology* (8), Ed. Churchill-Livingstone, 1990, Edinburgh (pp. 71-84).
 30. Jordon, R. E.; Beutner, E. H.; Witebski, E.: «Basement-zone antibodies in bullous pemphigoid». *JAMA*, 1967, 200: 751-756.
 31. Holubar, K.; Wolff, K.; Konrad, K.; Beutner, E. H.: «Ultrastructural localization of immunoglobulins in bullous pemphigoid skin». *J. Invest. Dermatol.*, 1975, 64: 220-227, 1975.
 32. Mutasim, D. F.; Takahasumi, Y.; Labib, R. S. et al.: «A pool of bullous pemphigoid antigen(s) is intracellular and associated with the basal cell cytoskeleton-hemidesmosoma complex». *J. Invest. Dermatol.*, 1985, 84: 47-53.
 33. Gammon, W. R.; Lewis, D. M.; Carlo, J. R., et al.: «Pemphigoid antibody mediated attachment of peripheral blood leukocytes at the dermal-epidermal junction of human skin». *J. Invest. Dermatol.*, 1980, 75: 334-339.
 34. Dubertret, L.; Bertaux, B.; Fosse, M.; Touraine, R.: «Cellular events leading to blister formation in bullous pemphigoid». *Br. J. Dermatol.*, 1980, 104: 615-624.
 35. Woodley, D. T.; Griggaman, R. A.; O'Keefe, E. J., et al.: «Identification of the skin basement-membrane autoantigen in epidermolysis bullosa acquisita». *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310: 1007-1013.
 36. Allison, J. R.; Curtis, A. C.: «Vitiligo and pernicious anemia». *Arch. Dermatol.* 1955, 72: 407-408.
 37. Cunliffe, W. J.; Hall, R.; Newell, D. J.; Stevenson, C. J.: «Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity». *Br. J. Dermatol.*, 1968, 80: 135-139.
 38. Dawber, R. P. R.: «Vitiligo in mature-onset diabetes mellitus». *Br. J. Dermatol.*, 1968, 80: 275-278.
 39. Brostoff, J.; Bor, S.; Ferwell, M.: «Autoantibodies in patients with vitiligo». *Lancet*, 1969, ii: 177-178.
 40. Bor, S.; Ferwell, M.; Chanarin, I.: «Vitiligo and its aetiological relationship to organ-specific autoimmune disease». *Br. J. Dermatol.*, 1969, 81: 83-88.
 41. McGregor, B. C.; Katz, H. I.; Doe, R. P.: «Vitiligo and multiple glandular insufficiencies». *J.A.M.A.*, 1972, 219: 724-725.
 42. Betterle, C.; Cazetto, A.; de Zio, A., et al.: «Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders (clinical, latent or only antibodies) in patients with vitiligo». *Dermatologica*, 1985, 171: 419-423.
 43. Langhof, V. M.; Feuerstein, M.; Schabinski, G.: «Melaninantikörperbildung bei vitiligo». *Hautartz*, 1965, 16: 209-212.
 44. Hertz, K. C.; Gazze, L. A.; Kirkpatrick, C. H.: «Autoimmune vitiligo: detection of antibodies to melanin-producing cells». *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297: 634-637.
 45. Betterle, C.; Peserico, A.; Bersani, G.: «Vitiligo and autoimmune polyendocrine deficiencies with autoantibodies to melanin-producing cells». *Arch. Dermatol.*, 1979, 115: 364.
 46. Naughton, G. K.; Eisinger, M.; Bystry, J. C.: «Detection of antibodies to melanocytes in vitiligo by specific immunoprecipitation». *J. Invest. Dermatol.*, 1983, 81: 540-542.
 47. Goolomali, S. K.; Barners, E. W.; Irvine, W. J.; Schuster, S.: «Organ specific antibodies in patients with lichen sclerosus». *Br. Med. J.*, 1974, 4: 78-81.

48. Harrington, C. I.; Dunsmore, L. R.: «An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus». *Br. J. Dermatol.*, 1981, 104, 563-566.
49. Thies, W.; Klaschka, F.: «Tierexperimentelle sensibilisierungs-studien als Beitrag zur Pathogenese der Alopecia areata». *Arch. Klin. Exper. Dermatol.*, 1970: 237: 51-58.
50. García-Bravo, B.; Sánchez-Pedreño, P.; Rodríguez-Pichardo, A.; Camacho, F.: «Lichen sclerosus et atrophicus. A study of 76 cases and the relation to diabetes». *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1988, 19: 482-485, 1988.
51. Peña Payero, M. L.; López Correcher, B.; García Pérez, A.: «Vitiligo familiar con múltiple afectación autoinmune asociado a psoriasis». *Actas Dermosif.*, 1986, 77: 105-108.
52. Aguilar, A.; Vázquez, F.; Guerra, P.; Rubio, M.; Sánchez de Paz, F.: «Liquen escleroso y atrófico asociado a enfermedad de Hashimoto. Dos observaciones». *Actas Dermosif.*, 1987, 78: 333-335.
53. Fritzler, M. J.; Kinselle, T. D.; Garbutt, E.: «The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies». *Am. J. Med.*, 1980, 69: 520-526.
54. Rowell, N. R.: «Systemic sclerosis». En: Rook, A.; Wilkinson, D. S.; Ebling, F. G. J. et al.: *Textbook of Dermatology*, (4.ª ed.), 1986, Blackwell Scint. Pub., Oxford. (Vol. 2, pp. 1347-1366).
55. Sharp, G.: «Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA)». *Am. J. Med.*, 1972, 52: 148-156.
56. Portanova, J. P.; Arndt, R. E.; Tan, E. M.; Kotzin, B. L.: «Anti-histone antibodies in idiopathic and drug-induced lupus recognize distinct intrahistone regions». *J. Immunol.*, 1987, 138: 446-451, 1987.
57. Dawkins, R. L.; Mastaglia, F. L.: «Cell mediated cytotoxicity to muscle in polymyositis. Effect of immunosuppression». *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288: 434-438.
58. Eberst, E.; Tongio, M. M.; Eberst, B., et al.: «Herpes gestationis and anti-HLA immunization». *Br. J. Dermatol.*, 1981, 104: 543-559.
59. Holmes, R. C.; Black, M. M.; Jurecka, W. et al.: «Clues to the aetiology and pathogenesis of herpes gestationis». *Br. J. Dermatol.*, 1983, 109: 131-139.
60. Goldman, L.; Wilson, R. G.; Richfield, R.: «Perilesional leucoderma in metastatic melanoma». *Acta Dermato-Venereol.* (Stockh), 1967, 47: 369-372.
61. Fren, K. E.: «Pigmentations vitiligneuses chez des patients atteints de melanomes malins». *Dermatologica*, 1969, 139, 84-91.
62. Copeman, P. W. M.; Levis, M. G.; Phyllin, T. M. et al. (comp.): «Immunological associations of the halo nevus with cutaneous malignant melanoma». *Br. J. Dermatol.*, 1973, 88: 127-137.
63. Hammer, H.: «Cellular hypersensitivity to uveal pigment confirmed by leucocyte migration tests in sympathetic ophthalmitis and the Voght-Koyanaghi-Harada syndrome». *Br. J. Ophth.*, 1974, 58: 773-776.
64. Whitlock, F. A.: *Psychophysiological aspects of skin disease*. W. B. Saunders Co. Ltd., London, 1976 (pp. 100-105).
65. Bierman, S. M.: «Autoimmune progesterone dermatitis of pregnancy». *Arch. Dermatol.*, 1973, 107: 896-901.
66. Vicario, J. L.; Serrano-Rios, M.; San Andrés, F.; Arnaiz-Villena, A.: «HLA-DR3, DR4 increase in chronic stage of Spanish oil diseases». *Lancet*, 1982, 1: 276.
67. Farmer, R. E.; Hood, F. A.: «Graft versus host disease». En: Fitzpatrick, T. B.; Eisen, A. Z.: *Update: Dermatology in General Medicine*, McGraw-Hill Book Comp., New York 1983 (pp. 28-39).