

Día Internacional de la Inmunología

29 de abril de 2019

Dra. Doris Perdomo de Ponce

Individuo de Número Sillón XXXIX

El día internacional de la Inmunología fue instituido en el año 2005 por la Federación Europea de Sociedades de Inmunología (EFIS) y la Unión Internacional de Sociedades de Inmunología (IUIS) para que anualmente, las sociedades de Inmunología nacionales promuevan y difundan esta disciplina entre la población, destacando la importancia de prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades que se derivan de alteraciones de los mecanismos de defensa del huésped (1).

Es pertinente destacar que por más de un siglo, la Asociación Americana de Inmunología (AAI) ha sido el principal foro mundial para investigadores dedicados a avanzar en el campo de la especialidad a través de la elucidación de los principios básicos de la función inmunológica. AAI se dedica a fomentar el intercambio de ideas e información entre los investigadores y a abordar la traducción de esta información a la práctica clínica. AAI sirve a sus 8000 miembros ofreciendo oportunidades de desarrollo profesional aunado a la publicación de las revistas científicas *Journal of Immunology* e *ImmunoHorizons* (2).

Al continuar exponiendo los puntos relevantes de esta especialidad, es importante conocer el origen de la palabra inmunidad, la cual proviene del término latino *immunis*, que se refiere al estado de protección contra anomalías infecciosas (3). Considerando la inmunología, como una rama muy amplia de la biología y de

las ciencias biomédicas que se ocupa del estudio del sistema inmune, entendiendo como tal, al conjunto de órganos, tejidos y células que en los vertebrados tienen como función reconocer elementos ajenos al ser viviente que incitan una respuesta (respuesta inmunológica). La inmunología comprende entre otros elementos, la investigación del funcionamiento del sistema en ausencia o en presencia de enfermedad así como las características físicas, químicas y fisiológicas de los componentes del sistema inmunológico *in vitro*, *in situ*, e *in vivo*, y sus alteraciones, procesos que pueden generar diversas enfermedades (4).

La inmunología ha acompañado al ser humano en su evolución, según describen Kuby y col, en el primer capítulo sobre el Panorama del Sistema Inmunológico, en el que relatan los primeros testimonios humanos de su existencia por Tucídes en las Guerras del Peloponeso durante una epidemia que azotó a Atenas (431 a.c), resaltando que los únicos que no contraían la enfermedad, eran aquellos que ya habían padecido el cuadro clínico y de esa forma podían atender a los afectados (5). En el siglo XVIII, el médico inglés Edward Jenner logra la protección contra la viruela, inoculando material de lesiones virales en los brazos de un niño, inyectándole una semana después el virus vivo. El resultado fue muy impresionante al observar que el pequeño paciente no contraía la enfermedad (6). Figura. 1.



Figura 1. Edward Jenner, desarrolló la vacuna contra la viruela.

<https://www.revistac2.com/una-breve-historia-sobre-el-origen-y-uso-de-las-vacunas-parte-1/>

Esta observación, es seguida por los resultados de un nuevo experimento, desarrollado por el eminente investigador francés Louis Pasteur en el siglo XIX, quién logra con una cepa de bacterias que causaba el cólera, inyectándola en pollos, que contrajeron la enfermedad en forma atenuada para luego volverse resistentes al virus sin que los mismos murieran. Pasteur denominó a este procedimiento “Vacuna”, que proviene del latín vacca que significa “vaca”, en honor a Edward Jenner quien como hemos visto había efectuado un descubrimiento previo a partir de un tipo de viruela que sufrían las vacas y las granjeras que las ordeñaban, marcando de esta forma el inicio de la inmunología (7).

La inmunología está a su vez conformada por dos amplios sectores:

Inmunología Básica: estudia los componentes celulares, moleculares y genéticos del sistema inmune y sus dos tipos de respuestas: la innata y la adquirida o adaptativa con sus respectivos componentes: el humoral (fases fluidas del organismo con la presencia central de los anticuerpos) y el celular (interacciones directas o mediadas por factores solubles de linfocitos con otros linfocitos y/o otros tipos de células). En ambos compartimentos la presencia del antígeno (molécula extraña al organismo) es esencial para la génesis de una respuesta inmunológica específica.

Inmunología Clínica: Se dedica a estudiar las enfermedades que se producen por los trastornos del sistema inmune. Los mecanismos que inducen enfermedades inmunológicas fundamentan la inmunopatología. La propuesta inicial en 1963 de los investigadores británicos Philip Gell y Robin Coombs (8) de una clasificación de procesos clínicos de naturaleza inmunológica que subyacen a enfermedades de diversa instalación y expresión, abrió las puertas al nacimiento de una nueva especialidad médica: La Inmunología Clínica.

La clasificación de Gell y Coombs incluyó cuatro tipos de “reacciones de hipersensibilidad”. Las tres primeras mediadas por la reacción de antígenos y anticuerpos y una cuarta categoría de instalación tardía mediada por linfocitos y un amplio rango de interacciones celulares y factores solubles. Este espectro precursor se ampliaría en décadas posteriores. Así, enfermedades caracterizadas por ausencia congénita o destrucción de mecanismos que garantizan eficacia de las respuestas inmunológicas (inmunodeficiencias primarias y secundarias) se vieron proyectadas en cuanto a entender su inmunopatología por procesos como el grave caso de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la masiva y aún severa pandemia del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA por VIH); enfermedades que provocan que el sistema inmune reconozca a los propios tejidos como extraños, los ataque y destruya (enfermedades autoinmunes), siendo las más comunes: la diabetes mellitus tipo 1, el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea, la anemia perniciosa, la esclerosis múltiple, la tiroiditis de Hashimoto, la cirrosis biliar primaria, entre otras. Enfermedades con respuesta del sistema inmune exagerada ante un elemento que es inocuo para otros individuos (hipersensibilidad tipo I), se presentan como entidades clínicas denominadas enfermedades alérgicas; son reacciones de rápida instalación en diferentes órganos y sistemas, tales como el asma, rinitis, dermatitis atópica, conjuntivitis, urticarias y angioedema, reacciones a alimentos, medicamentos, picadas por insectos, siendo la reacción anafiláctica la más grave por comprometer la vida del paciente (9). En marcado contraste, se encuentra la aparente ausencia de respuesta inmunológica

clínica al antígeno específico con severo y extenso compromiso sistémico, ilustrados por enfermedades infecciosas como la tuberculosis miliar, la lepra lepromatosa, la candidiasis mucocutánea crónica, la paracoicidiosis con compromiso pulmonar, la enfermedad cancerosa particularmente la metastásica agrupándose en el contexto de la anergia sistémica (10).

Por otra parte, se incluye en el amplio espectro de la inmunología clínica, la situación clínica que proviene de la insuficiencia funcional terminal de los órganos, que implica la aplicación terapéutica del trasplante de un órgano compatible. La inmunogenética básica y clínica es el sostén estructural y operativo de esta área de impresionante desarrollo que se traducen en la cotidianidad de los trasplantes de órganos, a lo que se añade, el dinámico abordaje del trasplante de progenitores hematopoyéticos ilustrados por la utilización de células madres. Precede a la incorporación de la inmunogenética, el notable aporte del vasto conocimiento acumulado sobre el complejo mayor de histocompatibilidad tanto en humanos como en modelos animales. Imprescindible añadir los extraordinarios avances de la cirugía y los aspectos médicos y terapéuticos (inmunosupresores e inmunomoduladores) que se emplean en los trasplantes de órganos. El objetivo principal es favorecer en términos de ambiente óptimo a los mecanismos que evitan el rechazo del aloinjerto y mantienen a largo plazo la supervivencia en el receptor. Se trata de prevenir la aparición del rechazo agudo (con sus variantes) o crónico del órgano transplantado (11). Más aún, en el caso de los trasplantes de médula ósea se conoce y aborda clínicamente y con detalle la posible instalación causada por la administración de células vivas histoincompatibles de la reacción del injerto contra el huésped que puede cursar con gravedad clínica y la muerte del receptor.

A nivel de exploraciones paraclínicas, el inmunodiagnóstico se fundamenta en las diversas pruebas de laboratorio que actualmente se realizan en esta área, permitiendo determinar las diversas señales entre las diferentes células, su cooperación, caracterización de poblaciones, subpoblaciones y sus respectivos mecanismos de regulación durante la respuesta inmune. Se pueden efectuar diagnósticos a través de los enlaces entre antígeno - anticuerpo, así como el observar si hay problemas en alguno de los

componentes que conforman una respuesta en particular. Lo más relevante, es que hoy día se pueden sustituir el déficit, o frenar el exceso de los mismos, aplicando tratamientos cada vez más específicos (12).

En términos terapéuticos, la inmunoterapia se encarga de desarrollar diversos tratamientos que estimulen, moderen o repongan al sistema inmune, para que este actúe con especificidad y eficacia frente a distintos retos como lo representan las enfermedades infecciosas, el cáncer, las inmunodeficiencias, alergias, trasplante de órganos, entre otras. La inmunoterapia puede tener fines profilácticos o terapéuticos ilustrados en el uso rutinario de anticuerpos monoclonales y las vacunas.

Así, la inmunología es una ciencia que se ha desarrollado extensamente, gracias al avance tecnológico y es a partir del siglo XIX hasta la actualidad, lo que ha permitido consolidarse como la especialidad médica que ha obtenido el mayor número de premios Nobel otorgados, por sus grandes descubrimientos, tales como: el suero antidiftérico, seguido por el bacilo de la tuberculosis, la fagocitosis, la anafilaxia, las fracciones del complemento, los grupos sanguíneos humanos, la fiebre amarilla, antihistamínicos, genes y proteínas, síntesis de ARN y ADN, la tolerancia inmunológica, estructura del ADN, replicación genética de virus, química de los anticuerpos, función celular, transcriptasa reversa, radioinmunoensayo, enzimas de restricción, genes de histocompatibilidad, prostaglandinas, anticuerpos monoclonales, genes de las inmunoglobulinas, canales iónicos, fosforilación proteica, intrones, traducción de señales, respuesta inmune específica, desarrollo de apoptosis, células madre embrionarias, el descubrimiento del virus del SIDA, activación de la inmunidad innata y adaptativa, reprogramación de células maduras a célula pluripotente inducida, y recientemente, por el descubrimiento de la maquinaria que regula el tráfico de vesículas, un sistema de transporte esencial en nuestras células (13).

En el 2015, el premio Nobel de Fisiología/ Medicina se entregó por el desarrollo de terapias contra enfermedades causadas por parásitos, un verdadero flagelo para la humanidad desde hace miles de años y que han afectado a las poblaciones

más pobres del mundo (14). De gran interés ha sido la intervención de linfocitos Th1 y Th2, en la respuesta inmune contra la infección por filarias adultas. La ivermectina en realidad interfiere con la capacidad de las microfilarias de evadir la acción del sistema inmunológico humano (15). Nuevamente en 2016 el premio se entregó por los descubrimientos relacionados a los mecanismos de la autofagia, con la proliferación y diferenciación celular, respuesta inmune contra agentes infecciosos, apoptosis, cáncer, reciclaje energético y reestructuración de componentes importantes que permiten la continuidad celular en condiciones adversas (16). Recientemente en 2018, un nuevo galardón compartido entre Jim Allison y Tsuru Honjo, relacionado con el descubrimiento de la terapia del cáncer por inhibición de la regulación inmune negativa, estableciendo un principio totalmente nuevo en la terapia de esta enfermedad con gran éxito en diversos tipos de cáncer (17).

Este gran avance en investigación básica y clínica permite ser optimistas en relación con nuevos tratamientos que pueden prevenir y curar las diversas enfermedades producto de la disfunción del sistema inmunológico, conduciendo a un cambio de paradigma terapéutico. Ya no es necesario tratar el cáncer solo con agentes citostáticos o citotóxicos, a fin de destruir directamente la célula cancerosa sino administrar agentes biológicos (inmunomodulación) capaces de inhibir funciones que permiten el crecimiento tumoral, logrando la destrucción total.

El desarrollo de la inmunología en nuestro país, fue detallado por el Dr. Nicolás Bianco Colmenares, inmunólogo de dilatada trayectoria y que ha formado parte importante en el desarrollo pionero de esta especialidad en Venezuela. Su amable relato expresó de los esfuerzos precursores de la inmunología orientado particularmente hacia las enfermedades alérgicas, respaldados por iniciativas individuales y la instalación de la Sociedad Venezolana de Alergia (SVA) a finales de los años cincuenta con progresiva expansión en los sesenta del siglo XX. A principios de los setentas, la SVA incorporó a la inmunología en sus actividades y siglas (SVAI). En la década de los sesenta, dos inmunólogos y un nefrólogo iniciaron actividades preliminares de investigación y docencia en inmunología. Son el Académico e Individuo de Número, Sillón

XXVII de la Academia Nacional de Medicina Mauricio Goihman (Instituto Nacional de Dermatología, SAS-UCV), Helman Serrano y Bernardo Rodríguez (Hospital Universitario de Maracaibo, SAS-LUZ).

En los años setenta, la Inmunología venezolana se expandió notablemente, con los grupos de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, el grupo del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) y los primeros Inmunólogos Clínicos en el interior del país, del plantel docente de las Facultades de Medicinas de las Universidades de Los Andes y Oriente (ULA y UDO).

En lo institucional, se estableció la primera Unidad de Inmunología Clínica (UIC) en la UCV (1972) que luego sería progresivamente sede (vía convenios) del “Centro Nacional de Inmunología Clínica, CNIC” (1975, SAS-UCV) configurando consecutivamente la primera Red de Salud en Inmunología Clínica en la región hispanoamericana entre 1975 y 1985 (18), constituida por ocho Unidades Regionales de Inmunología Clínica. Dos Maestrías en Inmunología Básica e Inmunología Clínica en la UCV y una en el IVIC, garantizaron la formación de más de un centenar de expertos nacionales en los siguientes 25 años. A instancias de la SVAI, la Federación Médica Venezolana oficializó en 1979 a la Inmunología Clínica en carácter de nueva especialidad médica en Venezuela. A nivel internacional, la Organización Mundial de la Salud (OMS) había publicado su Informe Técnico 496 de 1972, exhortando la organización y promoción de la Inmunología Clínica como especialidad médica nueva. La directiva de la Unidad de Inmunología de la OMS visitó al Centro Nacional de Inmunología Clínica en la UCV y asimismo se trasladó a las Unidades Regionales de Inmunología Clínica en: Mérida, Ciudad Bolívar y Valencia. La directiva estableció el primer “Centro Colaborador de la OMS en Inmunología Clínica (CECOIC)” a nivel internacional (1982) con sede en el CNIC. En los años noventa, la Universidad Central de Venezuela a instancia de su Facultad de Medicina, decretó la fundación y construcción del primer Instituto de Inmunología (IDI) de esencia universitaria en la historia médica del país, inaugurado en septiembre de 1993. Años más tarde la Universidad de Los Andes

inauguró el Instituto de Inmunología Clínica (IDIC) de su Facultad de Medicina. Para el 2013, los Inmunólogos y todo el personal del IDI, propusieron a la Facultad de Medicina y al Consejo Universitario de la UCV, designar el Epónimo del IDI con el nombre de “Dr. Nicolás E. Bianco C”.

Sin duda, la Inmunología es una de las especialidades médicas que más futuro tiene al seguir avanzando a pasos agigantados con sólidos descubrimientos científicos, por lo cual es nuestro deber promover, difundir y aplicar sus hallazgos a través del gremio médico no solo por el Día Internacional de la Inmunología, sino por una acción solidaria permanente de apoyo a la población venezolana de riesgo que sufre la emergencia humanitaria más severa que se ha conocido en nuestro país.

REFERENCIAS

1. The 2019 Day of Immunology. EFIS European Federation of Immunological Societies. <https://www.efis.org/home.html?lid=> Consultado abril de 2019.
2. American Association of Immunologists <https://www.aai.org/> Consultado abril de 2019.
3. Inmunología. <https://es.wikipedia.org/wiki/inmunología>. Consultado abril de 2019.
4. Chinen J, Shearer W. Basic and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):S813-S818.
5. Kuby J, Kindt T, Goldsby R, Osborne B. Capítulo 1: Panorama general del sistema inmunitario». Escrito en Estados Unidos. En: Kindt TJ, editor. *Inmunología de Kuby* (6ª edición). México: McGraw-Hill interamericana; 2007. p.1-22. ISBN 978-970-10-6454-2. OCLC 190794803.
6. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc(Bayl Univ Med Cent)* 2005;18(1):21-25.
7. Louis Pasteur. https://en.wikipedia.org/wiki/Louis_Pasteur#Chicken_cholera. Consultado mayo de 2019.
8. Gell PGH, Coombs RRA, eds. *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford, England: Blackwell; 1963. Section IV, Chapter 1.
9. Gasteiger G, Rudensky A. Interactions between innate and adaptive lymphocytes. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:631-639.
10. Bianco NE. The Immunopathology of Systemic Anergy in infectious diseases. A reappraisal and new perspectives. *Clin. Immunol Immunopathol.* 1992;62:253.
11. Lederer AK, Haffa D, Felgendreff P, Makowiec F, Fichtner-Feigl S, Huber R, et al. The impact of immunosuppression on postoperative graft function after graft-unrelated surgery: a retrospective controlled cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):170. doi: 10.1186/s12882-019-1358-
12. Gasteiger G, D'Osualdo A, Schubert DA, Weber A, Bruscia EM, Hartl D. Cellular Innate Immunity: An Old Game with New Players. *J Innate Immun.* 2017;9(2):111-125.
13. Ganadores del Premio Nobel de Fisiología o Medicina. [https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Ganadores del Premio Nobel de Fisiología o Medicina](https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Ganadores_del_Premio_Nobel_de_Fisiología_o_Medicina). Consultado mayo de 2019.
14. Campbell W. Lesson from the history of ivermectin and other antiparasitic agents. *Annu Rev Anim Biosci.* 2016;4:1-14.
15. Mackenzie C, Geary T, Gerlach J. Possible pathogenic pathways in the adverse clinical events seen following ivermectin administration in onchocerciasis patients: *Filaria J.* 2003;2(Supl 1):55
16. Perdomo de Ponce D. Premio Nobel de Fisiología o Medicina 2016. *Gac Méd Caracas.* 2016;124(4):295-297.
17. Leach D, Krummel M, Allison J. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science.* 1996;271(5256):1734-1736.
18. Bianco NE. Clinical Immunology as a new specialty in Public Health. A model for developing countries. *PAHO Bulletin* 1982;16:65.