

SECCION DE INMUNOLOGIA

Coordinador: Dr. William Rojas M.

Dr. William Rojas M.: Jefe de investigaciones, Centro de Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín.

Dr. Manuel Elkin Patarroyo M.: Jefe, Sección de Inmunología, Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.E.

Dr. Carlos A. Espinal T.: Jefe, Unidad de Inmunología de Malaria, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.E.

Dr. Eduardo De Zubiría: Jefe, Departamento de Alergia e Inmunología, Hospital de la Samaritana; Profesor de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.E.

Dr. L. F. García Moreno: Departamento de Microbiología y Parasitología, Sección de Inmunología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.

FAGOCITOSIS E INFLAMACION

W. ROJAS

Los grandes avances en el estudio de los mecanismos de la fagocitosis hicieron posible que para 1975, ya se conocieran en detalle las distintas etapas del proceso y los aspectos moleculares responsables de la destrucción de los gérmenes fagocitados. Gracias a esos conocimientos básicos ha sido posible en los últimos 5 años aclarar la fisiopatología de ciertas enfermedades de los fagocitos, y lo que es más importante, poder hacer una terapia efectiva. Mencionemos sólo dos de estos cuadros clínicos, la enfermedad de Chediak-Higashi y la deficiencia de glutatona. En la primera, que recordemos, se caracteriza por la presencia de infecciones piógenas a repetición, ocasionadas por la inadecuada destrucción de los gérmenes fagocitados y por la presencia de grandes lisosomas en las células fagocitarias; el mecanismo molecular responsable del defecto radica en la inadecuada polimerización de la tubulina, efecto que impide la degranulación interna de los lisosomas. La administración de ácido ascórbico ha corregido el defecto en varios pacientes, lo cual ha permitido controlar la enfermedad (1,2).

Deficiencia de glutatona. La glutatona es un dipéptido de cisteína y ácido glutámico que actúa como catalítico de los procesos de oxidación. Su ausencia o déficit marcado en los polimorfonucleares neutrófilos, es responsable de un defecto en la fagocitosis. Los polimorfonucleares fagocitan los gérmenes y producen, como en condiciones normales, superóxido y peróxido de hidrógeno. No obstante, la falta de glutatona previene el que estos productos de oxidación sean degradados oportunamente, de superóxido a peróxido de hidrógeno y de éste a agua y oxígeno molecular. La no ocurrencia de esta degradación de sustancias oxidantes lleva a

una auto-oxidación de la célula fagocitaria impidiendo la adecuada formación de microtúbulos y la destrucción de los organismos fagocitados. Boxer y colaboradores (3) han empleado en algunos de estos pacientes la vitamina E que desde hace 35 años es reconocida como potente antioxidante biológico, con lo cual han logrado la normalización en el ensamblaje de los microtúbulos y la normalización en los mecanismos bactericidas (4, 5).

Ha habido importantes avances en el conocimiento de la activación en cascada del sistema del complemento y su participación en los procesos de fagocitosis e inflamación. La ausencia de leucocitosis que se presenta en algunos pacientes con estados sépticos, ha quedado explicada por la carencia del factor C3e, requerido para liberar los granulocitos de la médula ósea. En efecto, pacientes con carencia congénita de C3, no presentan leucocitosis al sufrir procesos infecciosos (6).

Estos pacientes sufren deficiencias severas de la fagocitosis, por falta adecuada de opsoninas, representadas por el C3. Los trabajos de Powell ponen en evidencia, en forma maravillosa, cómo es incrementada la fagocitosis por la presencia de opsoninas (7).

Por otra parte la patogenicidad de ciertos microorganismos ha sido explicada con bases de nivel molecular. El estafilococo dorado produce la proteína A, que es antifagocitaria, porque cubre las patas largas de los anticuerpos e impide las reacciones con los receptores existentes en la membrana de los macrófagos (8). El *Streptococcus* germen que juega un papel importante en la producción de las caries dentales, y la *Streptococcus*

producen una proteasa que divide la molécula de IgA (9).

Inflamación. En el último quinquenio, las prostaglandinas han adquirido gran importancia clínica por su papel en la fisiopatología de la trombosis y como mediadores de la inflamación y de las respuestas alérgicas. Nos ocuparemos brevemente de estos últimos aspectos para lo cual es indispensable revisar el origen de estos importantes mediadores de la inflamación. Las prostaglandinas y sustancias afines se originan del ácido araquidónico, el cual a su vez proviene de los fosfolípidos de las membranas celulares que lo generan bajo la acción de la fosfolipasa A₂. El ácido araquidónico es un ácido graso poli-insaturado (4 dobles enlaces) (10). La ciclo-oxigenasa o prostaglandin-sintetasa produce a partir de él, las prostaglandinas F, E, el tromboxano y las prostaciclina. La familia E de las prostaglandinas obran como vasodilatadoras y broncodilatadoras en tanto que las F son vaso y broncoconstrictoras. Esto explica su función como mediadora de la inflamación y su posible papel en la prolongación de los estados asmáticos. Por su parte, el tromboxano A₂ induce la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, en tanto que la prostaciclina es antiagregante plaquetario y vasodilatador. La interacción entre los sistemas de quininas, prostaglandinas, complemento, coagulación y fibrinólisis, de tanta importancia en la reacción inflamatoria, empieza a esclarecerse gracias al mejor conocimiento del mecanismo intrínseco de activación de cada uno de ellos. Igualmente la acción de las drogas antiinflamatorias empieza a ser comprendida. La indometacina, por ejemplo, inhibe la ciclo-oxigenasa, en tanto que los corticoides, la fosfolipasa (11).

Los mastocitos descritos por Ehrlich en 1877, contienen más de 1.000 gránulos por célula y son fuente de varios de los mediadores de la inflamación. La liberación de estas sustancias ocurre con la degranulación del mastocito que se produce por efecto de las anafilotoxinas derivadas del complemento (C3a y C5a), de factores

físicos como frío o calor y por acción de la IgE que se une a los receptores que en número de 100 a 500.000 existen en la membrana de cada una de estas células (12). La degranulación fue claramente demostrada por Kessler (13) y los mecanismos de la inflamación, si bien han sido aclarados en los últimos 10 años, no constituyen ya una novedad. En cambio los procesos encargados de controlar la inflamación si han sido aclarados, al menos en parte, en los últimos 4 años. Los veremos brevemente a continuación.

El eosinófilo, descrito por primera vez en 1864, ha intrigado a los investigadores hasta el punto de que una revisión de la literatura efectuada por Schwarz en 1913 contenía ya 1.200 referencias (14).

En los últimos 3 años se le ha encontrado "uso" a esa misteriosa célula que aparecía en todos los procesos crónicos de inflamación, en la fase de resolución de los procesos de inflamación aguda, en las reacciones alérgicas y en los tejidos invadidos por parásitos, el eosinófilo. Recordemos brevemente que lo más llamativo en su morfología es la presencia en el citoplasma de gránulos de diferente tamaño, especialmente los grandes, que contienen en su interior unas formaciones cristaloides que, bajo gran aumento, demuestran una estructura periódica tanto en sentido longitudinal como transversal y que es rica en arginina. Hoy se conoce esta inclusión intralisosomal como proteína básica mayor y se sabe que tiene un peso molecular de 11.000. Esta proteína cumple una función especial en la defensa contra parásitos como lo ha demostrado Butter Worth (16). El eosinófilo al establecer contacto con el esquistosómulo, se degranula y, esta proteína al establecer contacto directo con la cutícula del parásito la destruye, permitiendo al macrófago penetrar y fagocitar el citoplasma del parásito (17).

Pero nos interesa esta célula desde el punto de vista del proceso de inflamación, por cuanto obra como antagonista del mastocito. Es pues una célula antiinflamatoria

y moduladora de las reacciones de inflamación.

El eosinófilo cumple este papel por varios mecanismos: 1) Libera prostaglandinas E1 y E2 que suspenden la degranulación de los mastocitos (18). 2) Libera histaminasa para antagonizar la histamina liberada por los mastocitos (19). 3) Fagocita la sustancia de reacción lenta liberada por los mastocitos y la inactiva por medio de la arilsulfatasa (20). 4) La proteína básica mayor se combina con la heparina expulsada por los mastocitos. 5) Finalmente, libera plasminógeno que reduce la formación de trombos o acelera la fragmentación de los depósitos de fibrina que se forman extravascularmente en las reacciones de inmunidad celular.

Los eosinófilos son atraídos al sitio de inflamación por el factor quimiotáctico para eosinófilos liberados por los mastocitos. Es decir, estas células promotoras de la inflamación se encargan de llamar a las que deben frenar la respuesta inflamatoria cuando ésta no es ya necesaria (21).

La producción de eosinófilos está controlada por la eosinofilopoyetina. Finalmente, la anormal producción de eosinófilos produce entre otros cuadros clínicos el del síndrome de Shulman o fascitis con eosinofilia, la endocarditis con eosinofilia de Löffler y la colagenosis cardiaca, que bien podrían representar estados de evolución de un síndrome único en el cual la infiltración con eosinófilos en las fascias, músculos, endocardio y pulmones parece jugar un papel importante y en cuyo tratamiento los esteroides y la hidroxilurea están dando resultados alentadores (22-25).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Boxer, L. A. y col.: Correction of leukocyte function in Chediack-Higashi syndrome by ascorbate. *N. Engl. J. Med.* 295: 1041, 1976.
- 2.— Pahwa R. y col.: Treatment of the immunodeficiency diseases. Progress toward replacement therapy emphasizing cellular and macromolecular engineering. *Springer Seminars in Immunopathology*, 1: 355, 1978.
- 3.— Boxer, A., Laurence y col.: Protection of granulocytes by vitamin E in glutathione synthetase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 301: 901, 1979.
- 4.— Spielberg, S.P. y col.: Oxidative damage to neutrophils in glutathione synthetase deficiency. *Br. J. Haematol.* 42: 215, 1979.
- 5.— Oliver J.M. y col.: Microtubule assembly and function in normal and glutathione synthetase-deficient polymorphonuclear leukocytes. *J. Immunology* 120: 1181, 1978.
- 6.— Muller-Eberhard, J.H.: Complement abnormalities in human disease. *Hospital practice*, 1978.
- 7.— Powell, A., Dwight and Muse, A. K.: In vitro phagocytosis of *Mycoplasma pneumoniae*. *Lab. Invest.* 37: 535, 1977.
- 8.— McCloskey, I. Richard: Microbial virulence factors, p. 3, 1979.
- 9.— Plaut, G.A.: Microbial IgA proteases. *N. Engl. J. Med.* 298: 1459, 1978.
- 10.— Moncada, S. y col.: Arachidonic acid metabolites and the interaction between platelets and blood-vessel walls. *N. Engl. J. Med.* 300: 1141, 1979.
- 11.— Dannenber, M.A.: The anti-inflammatory effects of glucocorticoids. *Inflammation* 3: 329, 1979.
- 12.— Kessler and Kuhn: Scanning electron microscopy of mast cells degranulation. *Lab. Invest.* 32: 71, 1975.
- 13.— Kaliner, M. A.: The mast cell- A fascinating riddle. *N. Engl. J. Med.* 301: 498, 1979.
- 14.— Schwarz, E.: Die Lehre von der Allgemeinen und Ortlichen "Eosinophilie". *Ergeb. Allg. u. Part. Pathol.* 17: 138-235, 1914.
- 15.— Gleich, J.G.: The eosinophil: Structure and biochemical composition. *Am. J. Tropical Med. and Hyg.* 26: 126, 1971.
- 16.— Butterworth: Schistosomule's damage by the eosinophil basic proteins. *J. Immunology* 123: 1472, 1979.
- 17.— Capron, M. y col.: In vitro killing of *S. mansoni* Schistosomule. *J. Immunology* 123: 220, 1979.
- 18.— Hubscher, T.: Role of the eosinophil in the allergic reactions. II Release of prostaglandins from human eosinophilic leukocytes. *J. Immunology*. 114: 1398, 1975.
- 19.— Zeiger, R.S. y col.: Histaminase release from human granulocytes. *J. Exp. Med.* 144: 1049, 1976.
- 20.— Wassernab, S.I. y col.: Inactivation of slow reacting substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulfatase. *J. Immunol.* 114: 645, 1975.
- 21.— Bass, A.D.: The function of eosinophils. *Ann. Intern. Med.* 91: 120, 1979.
- 22.— Parrillos, J.E.: Therapy of the hyper eosinophilic syndrome. *Ann. Intern. Med.* 89: 167, 1978.
- 23.— Scully, E.R. y col.: Case records of the Mass. Gen. Hospital. Fasciitis with eosinophilia. *N. Engl. J. Med.* 301: 256, 1979.
- 24.— Parrillo, J.E., Fauci A.S.: Human eosinophils. Hypereosinophilic syndrome. *Blood*, 51: 457, 1978.
- 25.— Chew, C.Y.C. y col.: Primary restrictive cardiomyopathy. Non-tropical endomyocardial fibrosis and hyper eosinophilic heart disease. *Br. Heart Journal* 39: 399, 1977.

IDENTIFICACION DE LA SUSCEPTIBILIDAD GENETICA A TRES ENFERMEDADES COMUNICABLES: TUBERCULOSIS, LEPRO Y FIEBRE REUMATICA

M. E. PATARROYO

Podemos definir dos grandes tendencias de investigación en medicina: la clásica, que podríamos decir brinda soluciones al individuo en forma aislada y como tratamiento curativo una vez establecida la enfermedad. La otra, más reciente, tiende a ofrecer medidas preventivas y para grandes masas de población.

Es esta última a la que nosotros enfocamos nuestro máximo esfuerzo al tratar de detectar poblaciones susceptibles a enfermedades por medio de marcadores genéticos. Las bases para desarrollar esta tendencia fueron sentadas en 1938 por Görer (1) al observar la variabilidad de diferentes cepas de ratón para producir anticuerpos contra la *CadyU* y más tarde por Lilly (2), en 1964, quien observó la importancia del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (que regula también el rechazo a trasplantes), en la susceptibilidad de diferentes cepas de ratones a la leucemia linfóide inducida por virus oncógenos. Dicho complejo se halla ubicado en el cromosoma 17 del ratón y en el 6 del humano, y codifica para una serie de proteínas, algunas expresadas a nivel de membrana celular, las cuales participan entre otros en el reconocimiento del "yo biológico" (3, 4).

Los antígenos de este complejo o HLA, se dividen básicamente en tres grupos:

Clase I. Se hallan solubles en el suero y participan en la respuesta inmune. Son las proteínas de los primeros factores del complemento (5).

Clase II. Serológicamente definidas (SD) expresadas en todas las células nu-

cleadas, codificadas por los sublocus HLA - A, B y C, con varios alelos para cada sublocus.

Clase III. Linfocito definido (LD), expresada sólo en algunas células nucleadas, especialmente las que participan en la respuesta inmune; se hallan codificadas por el sublocus HLA-D que posee 11 alelos. Su análogo del ratón, el sublocus Ir se ha encontrado asociado a susceptibilidad a enfermedades.

En el humano la primera correlación entre un marcador genético y una enfermedad (espondilitis anquilosante) fue hallado en 1972 (6), y desde entonces algunas otras entidades se han encontrado ligadas a marcadores genéticos (7).

Dicho trabajo básicamente realizado en linfocitos, se ha facilitado por el hallazgo en sueros de múltiparas de anticuerpos contra estos marcadores.

Por medio del microsistema desarrollado por nosotros que permite analizar un gran número de estos sueros contra linfocitos de sangre periférica de los individuos en cuestión, decidimos estudiar la susceptibilidad genética a TBC, lepra y fiebre reumática, entidades éstas que mantienen una alta prevalencia a pesar de las medidas profilácticas y terapéuticas que contra ellos se han establecido y además teniendo en cuenta su gran compromiso inmunológico (8).

MATERIAL Y METODOS

Casuística. Por medio de 2.500 sueros de mujeres con más de 3 embarazos, fueron

estudiados 78 pacientes tuberculosos, 73 leprosos, 65 con fiebre reumática y 100 personas normales.

Los sueros seleccionados detectan exclusivamente marcadores de linfocitos B relacionados con HLA-DR (D-Related. "la like"), fueron identificados en nuestra sección y corroborados en la Universidad Rockefeller (9, 10).

Aislamiento, cultivo y procesamiento de linfocitos. Por la técnica del Ficoll-Hypaque se aislaron linfocitos de sangre periférica y estimulados con el mitógeno PWM, se cultivaron por 4 días a 37°C para obtener linfocitos B, los cuales fueron analizados contra 100 sueros de múltiples. Estos sueros fueron analizados con líneas linfoblastoides B homocigotas para los diferentes marcadores del sublocus HLA-D, con el fin de clasificar cada uno de los sueros.

La técnica de detección empleada fue la de inmunofluorescencia (10).

Métodos estadísticos. Se determinó el riesgo relativo (RR) de sufrir una enfermedad de acuerdo a la fórmula:

$$RR = \frac{hp(1-hc)}{hc(1-hp)}$$

Donde hc es la frecuencia del marcador en controles normales y hp la frecuencia al mismo en los pacientes bajo estudio. Si no existe asociación el riesgo relativo es menor o igual a 1.

RESULTADOS

Fueron identificados cerca de 400 sueros contra marcadores de linfocitos B que no reaccionaban contra proteínas de los sublocus SD.

Estudios en TBC. Entre los sueros estudiados se destacan el MP 1320 que reaccionó con 79% de los tuberculosos y con 26% de los normales dando RR= 10,7

veces mayor de padecer la enfermedad para los que posean el marcador, el cual a su vez se halla relacionado con HLA-DW2.

Estudios en lepra. El suero MP 1599 reacciona con el 70% de los que padecen lepra tuberculoide (más bajo con los que padecen lepra lepromatosa, la más frecuente en nuestro país) y con el 12% de los normales dando RR = 11.

El MP 413 reacciona con el 85% de los leprosos (sin discriminar el tipo de lepra) y con el 35% de los normales, RR = 11.

Estos dos sueros se hallan relacionados con DW2, 3, 4.

Estudios en fiebre reumática. El suero MP 883 reaccionó con 75% de los pacientes, básicamente los que tienen compromiso cardíaco (90%) y no con los que tienen compromiso neurológico (tipo corea), y con 16% de los normales (igual a la que ocurre en los caucásicos).

Al no presentar este suero una reactividad estadísticamente significativa con líneas linfoides B, queda definida una nueva región genética independiente del CMH y asociada a esta enfermedad.

DISCUSION

De la presente investigación surge la identificación de una nueva región cromosómica que codifica para marcadores de susceptibilidad genética a una serie de enfermedades en las que el papel principal se había atribuido al microorganismo invasor; la asociación de lepra y TBC con HLA-DW2, el cual se halla también relacionado con bajos niveles de C'2, 4 (5); y, la más importante, el desarrollo de una metodología que permite estudios masivos de población con los que se podrán detectar los individuos susceptibles o de alto riesgo y de esta forma volcar sobre éstos una profilaxis y un tratamiento precoz con mayor eficacia y economía por ser más selectivos.

De esta manera podemos afirmar que es éste el futuro de la medicina (11-13).

AGRADECIMIENTOS

Por la invaluable colaboración de todos los miembros de la sección de inmunología, así como de los directores de los hospitales San Juan de Dios (Drs. Gómez Ulloa y J. Paéz) San Carlos (Dr. A. Muñoz), Santa Clara (Dr. O. Cerón), Instituto Federico Lleras Acosta (Dr. F. Londoño) y Secretaría de Salud del Distrito y Clínica Shaio (Dr. A. Vejarano).

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Görer, P.A. and Schutze, H.J.: Hyge. 38: 647, 1938.
- 2.— Lilly, F., Boyse, E.A. and Old, L.J.: Genetic basis of susceptibility to viral leukaemogenesis. Lancet 2:1207. 1964.
- 3.— Klein J.: Biology the mouse histocompatibility 2 complex: principles of immunogenetics applied to a single system. New York, Springer Verlag, 1975.
- 4.— Dausset, J., Ivanyi, P. and Ivanyi, D.: Tissue alloantigens in humans: identification of a complex system. Histocompatibility testing. Series Haematologica 11. Copenhagen. Munksgaard. 1965.
- 5.— Grosse- Wilde, Ch. and Valet, G.: Association of low C2 and C4 serum levels with the HLA-DW2 allele in healthy individuals J. Exp. Med. 148: 704, 1978.
- 6.— Matzger, L.A., Morris, R.I. and Bluestone, R.: Biological significance of HLA W27 in rheumatic disease: Editorial. J. Rheumat. 1: 242, 1974.
- 7.— Winchester, R.J.: B-Lymphocyte alloantigens, cellular expression and disease significance with special reference to R.A. Arthr. and Rheum. 20 (suppl.): 159, 1977.
- 8.— Boletín Epidemiológico Nacional. Ministerio de Salud Pública. Bogotá, Colombia. Vol. 3, números 1 y 2, Enero-Junio, 1977.
- 9.— Patarroyo, M.E., Winchester, R., Vejarano, A., Zabriskie, J. et al.: Human B alloantigens in rheumatic fever. Nature. 278: 173, 1978.
- 10.— Gibofsky, A., Winchester, R.J., Patarroyo, M.E., et al.: Disease associations of the Ia-like human alloantigens. J. Exp. Med. 148:1007. 1978.
- 11.— Patarroyo, M.E., Winchester, R.J., Orozco O., et al.: B cell alloantigens as genetic markers of susceptibility to human tuberculosis. Submitted to publication.
- 12.— Patarroyo, M.E., Winchester, R.J., Orozco, O., et al.: Chronic granulomatous diseases. Association of genetic markers. Submitted to publication.
- 13.— Patarroyo, M.E., et al.: Clasificación inmunológica y estudios inmunogenéticos en la leucemia linfóide aguda. Acta Méd. Col. 2: 77, 1977.

INMUNOLOGIA DE LA MALARIA

C. A. ESPINAL

El campo de investigación en inmunología de malaria se ha desarrollado en los últimos años debido a la obtención de sistemas de cultivo *JdJhc* (1), y modelos experimentales animales para estudios básicos en la interacción huésped-parásito (2, 3). Los avances recientes en estos aspectos permiten la descripción de fenómenos específicos para algunas de las fases del plasmodio en su ciclo esporogónico *fbc* *AYZ* en su fase merogónica (huésped).

ESPOROZOITOS

A. Híbridomas. Anticuerpos anti-esporozoíticos se presentan en personas residentes en áreas maláricas hiperendémicas expuestas a los anofelinos infectados con *DZMña* y *jju* y en animales inmunizados con esporozoitos irradiados (4).

El antígeno involucrado en esta respuesta inmune, la cual es estrictamente específica de estadio, está siendo caracterizado utilizando técnicas de fusión celular con un producto final, un híbrido, que produce anticuerpos monoespecíficos contra ciertos determinantes antigénicos en la membrana del parásito. En el modelo *DVI* *Y#* ratones se ha identificado un compuesto con peso molecular de 44.000 (Pb 44), el cual fue específicamente inmunoprecipitado por el suero de ratones inmunizados (5). Mediante las técnicas de hibridomas ha sido posible fusionar células esplénicas productoras de anticuerpos antiesporozoíticos con células de plasmocitoma; el híbrido formado produjo anticuerpos contra el Pb 44 medidos por las reacciones de precipitación circunsporozoítica e inmunofluorescencia. Además, tanto el suero

como el líquido ascítico de los ratones donde estaba implantado el tumor sólido tenían actividad neutralizante de los esporozoitos (6).

B. Interacción entre macrófagos y esporozoitos. Los factores involucrados en la resistencia o susceptibilidad del huésped a la infección con las fases del parásito transmitidas por el mosquito son poco conocidas debido a los escasos estudios en el ciclo pre-eritrocítico del plasmodio.

Esporozoitos del *D. vivax* y del *D. kochi* incubados en suero normal tienen la capacidad de interactuar con macrófagos peritoneales de ratones o primates. La fagocitosis no es un proceso esencial para que el parásito se haga intracelular. Algunos estudios (7), indican la posibilidad de una penetración activa del esporozoito en la célula fagocítica.

Los anticuerpos presentes en el suero de ratones inmunizados con esporozoitos son importantes en la relación del parásito y el macrófago. Esporozoitos cubiertos con anticuerpos son destruidos en las vacuolas de las células fagocíticas, las cuales no sufren ninguna alteración morfológica. Cuando el parásito es incubado en suero normal no sufre alteración alguna en las vacuolas, pero el macrófago parasitado se encuentra morfológicamente alterado y es posteriormente destruido. En el animal normal, las células de Kupffer, macrófagos fijos, podrían así localizar los esporozoitos en la vecindad de los hepatocitos, mientras que en los animales inmunizados removerían los parásitos cubiertos de anticuerpos, contribuyendo a los mecanismos de resistencia inducida por esporozoitos.

FORMAS SANGUINEAS

La infección con *D. vivax* induce alteraciones en la membrana del eritrocito durante el proceso de maduración intracelular. Una de las más notorias son las prominencias de superficie del glóbulo rojo, las cuales aparecen tanto en infecciones *in vivo* como en el sistema de cultivo *in vitro* (8). Una de las funciones es proveer

receptores mediante los cuales, los eritrocitos que contienen las formas maduras del parásito (trofozoitos y esquizontes), son secuestrados en los capilares. La antigenicidad de estas estructuras ha sido estudiada en las membranas de glóbulos rojos infectados de primates del género *5dmg* los antisueros obtenidos en *5dmg* inmunizados con *D. vivax* (9). Por microscopía electrónica y utilizando anti-gamaglobulinas marcadas con ferritina ha podido observarse cómo los anticuerpos se unen a las prominencias de los eritrocitos infectados. Los glóbulos rojos normales y variantes inducidas por el sistema de cultivo que no poseen estas alteraciones no unen anticuerpos antimaláricos. Cepas de *D. vivax* de diferentes áreas geográficas inducen estructuras en glóbulos rojos humanos que poseen una antigenicidad común, no existiendo una unión específica de cada cepa con su propio antisuero. Aunque las prominencias descritas tienen capacidad inmunogénica, su función en la respuesta inmune en malaria no está determinada. En experimentos preliminares ha podido observarse cómo glóbulos rojos infectados y opsonizados son fagocitados por neutrófilos provenientes del mismo *5dmg*. Las prominencias de la membrana del eritrocito parecen ser los sitios de adherencia entre el glóbulo rojo parasitado y la célula fagocítica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Tragger, W. y Jensen, I.B.: Nature 273: 621-622, 1978.
- 2.— Siddiqui, W.A. y col.: Science 201: 1237-1238, Septiembre 1978.
- 3.— Wyler, D.J. y col.: Infection and Immunity, 24: 151-159, 1979.
- 4.— Nardin, E.H. y col.: Science 206:597, 1979.
- 5.— Gwadz, R.W. y col.: WHO Bulletin: 57 (suppl 1), 1980 (en prensa).
- 6.— Yoshida, N. y col.: Science 207: 72-73, Enero, 1980.
- 7.— Danforth, H.D. y col.: Sometido a publicación.
- 8.— Langreth, S.G. y col.: J. Protozool, 25: 443, 1978.
- 9.— Langreth, S.G. y Reese, R.T.: J. Exp. Med. 150: 1241-1254, Noviembre, 1979.

AVANCES EN ALERGIA

E. DE ZUBIRIA

Alergenicidad reducida de polímeros de alto peso molecular. Los autores utilizan antígeno de Ambrosia polimerizado, hasta obtener pesos moleculares que oscilan entre 200.000 y 20.000.000 D. Demuestran que dichos antígenos tienen una menor capacidad para producir reacciones mediadas por IgE, pero en cambio retienen su capacidad inmunogénica en lo que se refiere a la producción de anticuerpos IgG "bloqueadores". Por lo tanto, estos antígenos modificados pueden ser inyectados en grandes dosis en la inmunoterapia del individuo alérgico, sin que produzcan reacciones colaterales, pero conservando toda su capacidad inmunogénica, como lo demuestra el siguiente resumen:

ANTIGENO	PNU TOTAL	IgE TOTAL	ERITEMA	INDURACION	R GENERAL
Monómero	254.500	916	360	60	7
Polímero	438.000	1.577	9	4	0

Es un grupo de pacientes (19) tratados durante 10 meses. La reducción de la alergenicidad de estos polímeros parece deberse a una menor difusibilidad a través de los tejidos, lo que les impediría encontrar fácilmente al mastocito (IgE) ligada al mismo).

Se han descrito otros tipos de modificaciones a la molécula de alérgeno con los mismos resultados. Las más importantes son: a) tratamiento por formaldehído: "alergoides"; b) antígenos desnaturalizados por urea, y c) antígenos tratados por gamma globulinas isólogas.

Genes de respuesta inmune (IgE). Experimentos en ratones permiten demostrar

datos que sugieren la existencia de dos sistemas genéticos diferentes que controlan los niveles sanguíneos de IgE:

a) Un primer sistema ligado a un gene del complejo mayor de histocompatibilidad, colocado en el cromosoma 17 entre las regiones K y S, es un gene de respuesta inmune (Ir). Controla la capacidad de respuesta del animal ante el estímulo de muy pequeñas cantidades de alérgeno. Su acción produce grandes diferencias de respuesta en distintas poblaciones de animales. La respuesta es alérgeno específica y controla tanto la respuesta IgE, como la de otras inmunoglobulinas.

b) El segundo sistema controla únicamente el nivel sanguíneo total de IgE, no es antígeno específico, las dosis de alérgeno no tienen efecto discriminante en la intensidad de la respuesta. Este sistema parece ser controlado por varios genes y no está ligado al complejo mayor de histocompatibilidad.

Características y modo de acción del receptor para IgE en la célula blanco. En este campo prácticamente todo nuestro conocimiento se ha realizado gracias a numerosos trabajos aparecidos en los últimos 3 años; puede resumirse así:

Número de receptores: de 40 a 100.000 en el basófilo; de 300.000 a 1.000.000 en el mastocito.

Características de la combinación: reversible.

Bioquímica: es una glicoproteína.

Forma de presentación: dos subunidades c/u con peso molecular de 62.000 D.

Mecanismo de acción: se acepta que el establecimiento de puentes entre la IgE unida al receptor en la membrana de la célula "blanco" y el antígeno multivalente, representa el paso inicial básico en la activación de la célula. Los antígenos monovalentes en cambio no son capaces de producir la reacción. Lo que no se conoce suficientemente es el mecanismo por el cual estos "puentes" desencadenan la degranulación de la célula. Los trabajos muy recientes de Ishizaka sugieren que la formación de estos puentes lo que hace es aproximar entre sí las moléculas de glicoproteínas receptoras. Esta aproximación induciría la activación de sistemas enzimáticos asociados a la membrana.

Mecanismos de acción de los glucocorticoides en la enfermedad alérgica, en particular en el asma bronquial. Nuestro conocimiento sobre el tema puede resumirse en la siguiente forma:

a) Acción sobre la adenilciclase, aumentando su actividad; el resultado: aumento en la producción de AMP cíclico en la célula. A nivel de músculo bronquial la consecuencia es la relajación del mismo, y a nivel de la célula blanco disminuye la producción de sustancias farmacológicamente activas.

b) Acción sobre fosfodiesterasa: disminuye su acción; resultado: disminución en la destrucción del AMP cíclico.

c) A nivel de la médula suprarrenal hay un aumento en la actividad de la enzima:

fenilentolamina-N-metiltransferasa. Esta enzima cataliza la conversión de norepinefrina a epinefrina, por consiguiente con aumento de catecolaminas circulantes.

d) Al mismo nivel, disminución de la enzima catecolmetiltransferasa, la cual normalmente cataliza la destrucción de epinefrina.

e) Estabilización de membranas celulares, lo cual produce un muy importante efecto anti-inflamatorio, impidiendo especialmente la fusión de membranas lisosómicas.

f) En dosis altas, inhibición de la síntesis de inmunoglobulinas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Alergicidad reducida de polimeros de alto peso molecular:
Lee, W.Y. and Sehom A.H.: Suppression of reaginic antibodies with modified allergens. Arch. Allergy. Appl. Immunol. 56: 159, 1978.
- 2.— Roy Patterson, I.: Reduced allergenicity of high molecular weight ragweed polimers. Allergy and Clinical Immunology. 63: 47, 1979.
- 3.— Genes de respuesta inmune:
Lieberman, P.L.: Reaginic antibodies. Pediatric allergic diseases. p. 226, 1977.
- 4.— Peeters, S.H. and Carter, B.G.: Regulation of the IgE antibody response in mice (in Press), 1979.
- 5.— Características y modo de acción del receptor para IgE en la célula blanco:
Ishizaka, T. and Ishizaka, K.: Triggering of histamine release from rat mast cells by divalent antibodies against IgE receptors. J. Immunol. 120:800, 1978.
- 6.— Ishizaka, T. and Ishizaka, K.: A new concept of triggering mechanisms of IgE mediated histamine release. J. Allergy and Immun. 61:320, 1978.
- 7.— Mecanismos de acción de los glucocorticoides en alergia:
Schultz, G., Hardman, J.C.: Regulation of cyclic AMP levels in smooth muscle and other tissues. Proceedings of the Second International Conference on cyclic AMP. Vancouver. July 8-11, 1977.
- 8.— Guy, A.S.: Corticosteroid effect on immunoglobulins. J. of Allergy and Clinical Immunol. 6: 162, 1978.

AVANCES EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

L. F. GARCÍA

Los avances en el conocimiento y manejo de los fenómenos autoinmunes y las enfermedades relacionadas están in-

timamente ligados al desarrollo de la investigación del sistema inmune en general. En los primeros años de la década del setenta

fue posible dilucidar en gran parte los complejos mecanismos de regulación genética y celular de la respuesta inmune (1), mientras que a nivel de la autoinmunidad los avances se dieron principalmente en la comprensión de los mecanismos de daño tisular (2) y en el desarrollo de modelos experimentales de las principales enfermedades autoinmunes humanas (3, 4). En los últimos tres años, la investigación sobre estas enfermedades ha estado concentrada en la aplicación de los conceptos básicos adquiridos anteriormente que permitan definir las alteraciones de la regulación inmunológica y sus implicaciones en la etiopatogenia de estas entidades.

A pesar de que el concepto de autoinmunidad ha permanecido sin modificaciones importantes, es cada día más claro que hay que distinguir entre las respuestas autoinmunes caracterizadas por la presencia de autoanticuerpos, que no necesariamente implican enfermedad y las enfermedades autoinmunes con sus respectivas manifestaciones clínicas y patológicas (5). La investigación sobre la regulación de la respuesta inmune ha puesto de presente que la teoría clásica de las "clonas prohibidas" (6), capaces de responder a los autoantígenos y las cuales serían normalmente eliminadas (7), es incorrecta, pues existen, aún en la vida adulta, clonas celulares autorreactivas pero en un estado de "supresión". La autoinmunidad estaría relacionada con alteraciones de la regulación inmunológica que permitiría que "clonas suprimidas" autorreactivas se activen llevando a la producción de autoanticuerpos y subsecuentemente al daño tisular (8). Después del descubrimiento de que los linfocitos T no sólo participan en los fenómenos de inmunidad celular sino que también ayudan a las respuestas humorales (9), Gershon y col. (10) demostraron experimentalmente que también se podían dar fenómenos de supresión mediados por linfocitos T. Poco después, Allison (11) puso de presente que los ratones (NZB/NZW) F1 presentan un defecto a nivel de la célula T supresora que podría explicar la hiperactividad de los B y

la producción de autoanticuerpos por estas últimas células. La existencia de los linfocitos T supresores fue posteriormente confirmada por muchos laboratorios (12, 13), lográndose además su caracterización como una célula independiente, generada en el timo sin que se requiera la presencia del antígeno para su diferenciación (14) y bajo control genético por parte del complejo mayor de histocompatibilidad (15).

En el humano se ha detectado también la presencia de linfocitos T supresores en diferentes sistemas (16-18) y aunque su caracterización es todavía parcial, Moretta y col. (19, 20) y otros grupos (21,22) han demostrado que linfocitos T con receptores para el fragmento Fc de la IgG, denominados T-gama, tienen acción supresora sobre la diferenciación del linfocito B en célula productora de anticuerpos. Estos estudios han permitido analizar el papel de las células supresoras en las enfermedades autoinmunes humanas, especialmente en el LES en el que los resultados casi invariablemente coinciden en que en esta enfermedad existe un defecto de los linfocitos supresores, lo cual explicaría la hiperactividad del linfocito B (23-26). Con respecto a la causa del defecto de los T supresores, se conoce desde hace algunos años que los pacientes con LES presentan anticuerpos antilinfocíticos capaces de destruir células autólogas y alogénicas mediante una reacción dependiente del complemento (27). Recientemente se ha demostrado que estos anticuerpos pueden estar dirigidos contra los linfocitos T supresores (28).

En otras enfermedades autoinmunes se han demostrado alteraciones similares. Alarcón-Segovia y col. (29) encontraron en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo que el anticuerpo anti-RNP de tipo IgG puede unirse con el receptor Fc de la célula T-gama (Ts), penetrar dentro de la célula y destruirla. Igualmente en la artritis reumatoidea juvenil se ha demostrado la presencia de un autoanticuerpo dirigido contra linfocitos con acción supresora sobre la diferenciación del linfocito B (30, 31).

Es claro que al menos en estas tres entidades existe un déficit de la función supresora, lo cual posiblemente sea debido a la existencia de autoanticuerpos. En este caso nos encontramos en un círculo vicioso que perpetúa la enfermedad autoinmune pero que no explica el origen del fenómeno. En otras palabras, la presencia de anticuerpos antilinfocíticos puede explicar la deficiencia de Ts, la cual lleva una hiperactividad de los linfocitos B con la producción de diferentes autoanticuerpos. Pero, ¿cómo explicar los anticuerpos antilinfocíticos? Posiblemente en el futuro habrá que recurrir a la posible etiología viral de la autoinmunidad la cual sigue siendo hipotética pero que bien pudiera explicar este punto (32). Otra posibilidad es la existencia de la llamada "red idiotípica", teoría según la cual la diversidad de los anticuerpos se debería a la producción de anticuerpos anti-idiotípicos dirigidos contra el sitio de unión con el antígeno de un anticuerpo; este anti-idiotipo sería a su vez antígeno para un anti-anti-idiotipo. En esta forma es posible visualizar la producción de un anticuerpo capaz de reaccionar con un autoantígeno o contra el idiotipo del receptor de la célula T supresora e iniciar el círculo vicioso de la autoinmunidad (33).

A nivel de nuevas enfermedades en la lista de autoinmunidad, vale la pena mencionar a la miastenia gravis, en la cual a pesar de sospecharse su característica de autoinmune, sólo recientemente se demostró que los anticuerpos responsables de las alteraciones en la función neuromuscular están dirigidos contra el receptor de la acetilcolina en la placa motora, bloqueando en esta forma la transmisión de impulsos (34). Otro proceso fisiopatológico (normal?) al cual se le ha dado recientemente importancia como problema autoinmune es la vejez, período en el cual la regulación inmunológica se encuentra seriamente alterada (35, 36).

A nivel experimental se han dado pasos hacia una terapia más racional con la utilización en el lupus murino de sobrenadantes de cultivos de linfocitos normales

estimulados con el mitógeno Con A, los cuales contienen factores supresores solubles (37). A nivel clínico los avances terapéuticos más notables se han presentado en artritis reumatoidea en que el tratamiento con levamisole (38) o con agentes de acción prolongada como la penicilamina (39) y las sales de oro con sus nuevos preparados para administración oral (40), han resultado más eficaces que los tratamientos convencionales. Finalmente hay que mencionar las posibilidades de utilizar las respuestas autoinmunes en un sentido positivo y no como causa de enfermedad. Wigzell y Binz (41) han logrado inducir tolerancia a injertos mediante la producción de autoanticuerpos contra idiotipos dirigidos contra los antígenos del injerto, planteando la posibilidad real de que la autoinmunidad positiva pueda manipularse efectivamente en situaciones como trasplantes de órganos, cáncer o fertilidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Sercarz, E.E., Herzenberg, L.A., Fox, C.F.: Immune system: Genetics and regulation. New York, Academic Press, 1977.
- 2.— Cochrane, C.G., Dixon, F.J.: Immune complex injury. En: Samter, M. (Ed). Immunological diseases. Little, Brown and Co., 1978.
- 3.— Weigle, W.O.: Cellular events in experimental autoimmune thyroiditis, allergic encephalomyelitis and tolerance to self. En: Talal, N. (Ed). Autoimmunity. Genetic, immunologic, virologic and clinical aspects. New York, Academic Press, 1977.
- 4.— Huston, D.P., Steinberg, A.D.: Animal models of human systemic lupus erythematosus. Yale J. Biol. Med. 52: 289, 1979.
- 5.— Schwartz, R.S.: Immunologic basis of autoimmunization. J. All. Clin. Immunol. 60: 69, 1977.
- 6.— Burnet, S.M.: Self and not-self. Melbourne Univ. Press, 1970.
- 7.— Teale, J.M., Mackay, I.R.: Autoimmune disease and the theory of clonal abortion. Is it still relevant? Lancet 8137: 284, 1979.
- 8.— Talal, N.: Autoimmunity and the immunologic network. Arthr. Rheum. 21: 853, 1978.
- 9.— Miller, J.F.A.P., Mitchell, G.F.: Thymus and antigen-reactive cells. Transpl. Rev. 1: 3, 1969.
- 10.— Gershon, R.K.: T-cell control of antibody production. Contemp. Top. Immunobiol. 3: 1, 1974.
- 11.— Allison, A.M., Denman, A.M., Barnes, R.D.: Cooperating and controlling function of thymus-derived lymphocytes in relation to autoimmunity. Lancet 2: 135, 1971.
- 12.— Howard, J.G., Mitchison, N.A.: Immunological tolerance. Progr. Allergy 18: 43, 1975.
- 13.— Asherson, G.L., Zembala, M.: Inhibitory T. cells. Current Top. Microbiol. Immunol. 72: 55, 1975.

- 14.— Cantor, H., Boyse, E.A.: Regulation of cellular and humoral immune responses by T cell subclasses. *Cold Spring Symp. Quant. Biol.* 41: 23, 1976.
- 15.— Tada, T., Taniguchi, M., David, C.S.: Properties of the antigen-specific suppressive T cell factor in the regulation of antibody response in the mouse. IV. Special subregion assignment of the gene(s) which codes for the suppressive T cell factor in the H-2 histocompatibility complex. *J. Exp. Med.* 144: 713, 1976.
- 16.— Goodwin, J.S., Willians, R.C.: Suppressor cells-A recent conceptual epidemic. *J. Clin. Lab. Immunol.* 2: 89, 1979.
- 17.— Shou, L., Schwartz, S.A., Good, R.: Suppressor cell activity after concanavalin A treatment of lymphocytes from normal donors. *J. Exp. Med.* 143: 1100, 1976.
- 18.— Waldmann, T.A., Blaese, R.M., Broder, S., Krakauer, R.S.: Disorders of suppressor immunoregulatory cells in the pathogenesis of immunodeficiency and autoimmunity. *Ann. Int. Med.* 88: 226, 1978.
- 19.— Moretta, L., Ferrarini, M., Mangan, M.C., Moretta, A., Webb, S.R.: Subpopulations of human T cells identified by receptors for immunoglobulins and mitogen responsiveness. *J. Immunol.* 117: 2171, 1976.
- 20.— Moretta, L., Webb, S.R., Grossi, C.E., Lyndayrd, P.M., Cooper, M.D.: Functional analysis of two human T-cell subpopulations: help and suppression of B-cell responses by T cells bearing receptors for IgM and IgG. *J. Exp. Med.* 146: 184, 1977.
- 21.— Pichler, W.J., Lum, L., Broder, S.: Fc-receptors on human T-lymphocytes. I. Transition of T γ to T μ cells. *J. Immunol.* 121:1540, 1978.
- 22.— Bich-Truy, L.T., Brochier, J.: Human B cell Differentiation. II. Suppression by T cells of T-dependent and T-independent plasma cell maturation. *J. Immunol.* 122: 1842, 1979.
- 23.— Raveche, E.S., Steinberg, A.D.: Lymphocytes and lymphocyte functions in systemic lupus erythematosus. *Sem. Hematol.* 16: 344, 1979.
- 24.— Bresnihan, B., Jasin, H.E.: Suppressor function of peripheral blood mononuclear cells in normal individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 59: 106, 1977.
- 25.— Morimoto, C., Abe, T., Homma, M.: Altered function of suppressor T lymphocytes in patients with active systemic lupus erythematosus. *In vitro* immune response to autoantigen. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 13:161, 1979.
- 26.— Kaufman, D.B., Bostwick, E.: Defective suppressor T-cell activity in systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 13: 9, 1979.
- 27.— Terasaki, P.I., Mottironi, V.D., Barnett, E.V.: Cytotoxin in disease. *N. Engl. J. Med.* 283:724, 1970.
- 28.— Strelkauskas, A.J., Callery, R.T., Borel, Y., Schlossman, S.F.: Functional characteristics of human T-lymphocytes subsets identified by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 14: 47, 1979.
- 29.— Alarcón-Segovia, D., Ruiz-Arguelles, A., Llórente, L.: Antibody penetration into living cells. II. Anti-ribonucleoprotein IgG penetrates into T lymphocytes causing their deletion and the abrogation of suppressor function. *J. Immunol.* 122: 1855, 1979.
- 30.— Strelkauskas, A.J., Callery, R.T., McDowell, J., Borel, Y., Schlossman, S.F.: Direct evidence for loss of human suppressor cells during active autoimmune disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75: 5150, 1978.
- 31.— Strelkauskas, A.J., Schauf, V., Wilson, B.S., Chess, L., Schlossman, S.F.: Isolation and characterization of naturally occurring subclasses of human peripheral blood cells with regulatory functions. *J. Immunol.* 120: 1278-1282, 1978.
- 32.— Levy, J.A.: C-type RNA viruses and autoimmune disease. En: Talal, N. (Ed), *Autoimmunity, genetic, immunologic, Virologic and clinical aspects.* New York, Academic Press, 1977.
- 33.— Singer, D.E., Williams, R.M.: Hypothesis: altered idiotype induces immune suppression. *Cell. Immunol.* 39:1, 1978.
- 34.— Drachman, D.E.: Immunopathology of myasthenia gravis. *Fed. Proc.* 38: 2613, 1979.
- 35.— Burnet, F.M.: Autoimmunity and aging. En: Talal, N. *Autoimmunity, genetic, immunologic, virologic and clinical aspects.* New York, Academic Press, 1977.
- 36.— Meredith, P.J., Waldorf, R.L.: Autoimmunity, histocompatibility and aging. *Mech. Ag. Dev.* 9: 61, 1979.
- 37.— Krakauer, R.S., Strober, W., Rippeon, D.L., Waldmann, T.A.: Prevention of autoimmunity in experimental lupus erythematosus by soluble immune response suppressor. *Sci.* 196: 56, 1977.
- 38.— International symposium on levamisole in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 5 (suppl 4): 1, 1978.
- 39.— Hill, H.F.H., Hill, A.G.S., Day, A.T., Brown, R.M., Golding, J.R., Lyle, W.H.: Maintenance dose of penicillamine in rheumatoid arthritis: a comparison between a standard and a response-related flexible regimen. *Ann. Rheum. Dis.* 38: 429, 1979.
- 40.— Berglof, F.E., Berglof, K., Walz, D.T.: Aurofin: an oral chrysotherapeutic agent for the treatment of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 5: 68, 1978.
- 41.— Binz, H., Wigzell, H.: Horror autotoxicus? *Fed. Proc.* 37: 2365, 1978.