

Capítulo 1

Breves antecedentes históricos

Óscar Rojas-Espinosa

Capítulo revisado por los doctores:

Rubén Darío Martínez, Departamento de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.

Rubén Marroquín Segura, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F.

La humanidad y las enfermedades infecciosas

La humanidad siempre ha sido afectada por enfermedades que, en forma de epidemias han diezclado a comunidades enteras. En el pasado, las enfermedades y las epidemias eran consideradas como maleficios o como castigos divinos. Esta idea fue enérgicamente rechazada por Hipócrates, el famoso médico griego nacido en el año 460 a.C., quien sostuvo que las enfermedades eran ocasionadas por factores tales como el clima (el frío, el calor o los vientos), el agua, la tierra, la comida y los hábitos de vida de los individuos. Se sabía que una enfermedad podía transmitirse de una persona a otra cuando convivían en estrecha proximidad o cuando hacían uso indiscriminado de utensilios o ropa de uso personal. Así nació el concepto de contagio y la idea de que las enfermedades podían ser causadas por microbios, organismos invisibles al ojo humano. El descubrimiento de algunos de los gérmenes causantes de enfermedad fue la aportación a la Medicina de los primeros cazadores de microbios entre los que estuvieron Hans Armauer Hansen, descubridor del bacilo de la lepra (1873) y Robert Koch, descubridor del bacilo de la tuberculosis (1882), sólo por citar a dos de los pioneros en este campo. Debe señalarse que éstos y otros descubrimientos sólo fueron posibles gracias a que se contaba ya con el microscopio “perfeccionado” por un tallador de lentes holandés llamado Antonio van Leeuwenhoek.

Igualmente antigua era la noción de que una persona que desarrollaba una enfermedad y luego se recuperaba de ella, difícilmente volvía a contraer la misma enfermedad, al menos en el corto plazo, observación que fue puntualizada por Tucídides en el año 430 a.C.

¿Cuándo nace la Inmunología?

Establecer el origen de una ciencia, a menos que se tengan registros de algún tipo que hagan referencia a ella, es algo difícil de lograr y cuando mucho sólo se pueden hacer estimaciones aproximadas. La inmunología, como todas las ciencias, se fue gestando poco a poco a partir de situaciones cotidianas que sugerían alguna forma de excepción. Recordemos que en sus inicios, el término inmunidad, se usaba más bien para describir el privilegio que tenían algunas personas (de la realeza, del gobierno, de la burguesía, o del clero) de poder dejar de cumplir con ciertas obligaciones sociales. Se hablaba así de la inmunidad en el pago de impuestos, de la inmunidad que permitía no cumplir con el servicio militar, de la inmunidad que solapaba la comisión de ilícitos sin el riesgo de someterse a la acción de la justicia, y de la inmunidad diplomática, un término no desconocido en nuestros días. Por otro lado, el significado biológico de la inmunidad, que también denota un estado de excepción, se empezó a utilizar para señalar la resistencia innata o adquirida de los individuos al desarrollo de enfermedades infecciosas, en primera instancia.

Lady Mary Montagu, los turcos y la viruela

Aunque las observaciones cotidianas “de carácter inmunitario”, como la relativa al hecho de que una persona que sobrevivía a los efectos de una enfermedad difícilmente volvía a presentar la misma, eran del dominio público, no fue sino hasta finales del siglo XVIII cuando estas observaciones se empezaron a registrar, primero en cartas y luego en documentos de carácter oficial. Por estas crónicas, nos enteramos de que en el caso de la viruela, por ejemplo, los habitantes de algunos pueblos de la Antigüedad, como los persas y los turcos, sabían ya que la enfermedad podía evitarse, en la mayoría de los casos, si los individuos sanos se sometían a algunas prácticas rituales, inexplicables en ese tiempo, como la inoculación con el polvo de las costras recogidas de los enfermos de viruela. Periódicamente, las personas más ancianas de la comunidad se daban a la tarea de recoger y moler las costras de las lesiones que luego inoculaban, con una espina vegetal, en el brazo de las personas en riesgo de contraer la enfermedad. Se cuenta que sólo en algunos casos raros las personas llegaban a enfermar por efecto de la inoculación y que en casos todavía más raros se transmitían otras enfermedades como la lepra o la sífilis, pero estos accidentes no eran comparables en magnitud con el beneficio de la protección contra la viruela.

Esta forma de proteger contra la viruela impactó a Lady Mary Montagu (*Figura 1.1*), quien en esa época residía en Turquía como esposa del embajador británico en ese país. Convencida de la bondad de esta práctica de protección, Mary Montagu, todavía en Turquía, somete a uno de sus hijos al tratamiento inmunizante y posteriormente introduce el procedimiento en Inglaterra al permitir la inoculación de otro de sus hijos, en 1721. A partir de ese momento, la protección contra la viruela por inoculación de material derivado de las lesiones se extiende en Inglaterra y después en toda Europa, al fin y al cabo ésta era una de las grandes plagas de la época. Tuvieron que pasar casi 70 años antes de que la prevención contra esta enfermedad se hiciera en forma un poco menos empírica y sobre todo menos riesgosa.



Cortesía: The US National Library of Medicine

Figura 1.1 Lady Mary Wortley Montagu (1689-1762). Controvertida poeta y literata nacida en Londres el 26 de mayo de 1689. Se casa con Edward Wortley Montagu, diplomático del Parlamento inglés, en 1712. En 1715 es atacada por la viruela y la enfermedad le deja algunas marcas permanentes en la piel. En 1716 publica su obra *Poemas de la corte* y en ese mismo año parte con su esposo a la embajada de Inglaterra en Constantinopla, Turquía, donde pasa un par de años. En Turquía le llama la atención la manera en la que los habitantes se protegen contra la viruela y a su regreso, en 1718, logra introducir con mucha oposición, este procedimiento de protección en Inglaterra. Como poeta y escritora produce varias obras menores mientras reparte su vida entre Inglaterra, Francia e Italia. En sus *Cartas*, publicadas

póstumamente en 1763, describe vividamente las costumbres y maneras de los pueblos del lejano Oriente. Después de una vida pródiga en romances con intelectuales de la época, muere en Inglaterra el 21 de agosto de 1762.

Edward Jenner, la vaccinia y la viruela

Otros conocimientos del dominio público de la época eran: a) que las vacas desarrollaban una forma moderada de viruela (*cowpox*) cuyas lesiones eran muy obvias en las zonas carentes de pelo como las ubres, b) que las ordeñadoras que se infectaban con la viruela de las vacas durante la recolección de leche, desarrollaban una forma benigna de la enfermedad localizada en las manos, conocida como *vaccinia*, y c) que las personas que ya habían padecido la *vaccinia* eran muy resistentes a la viruela humana (*smallpox*), y que por esta razón eran muy solicitadas en hospitales y hogares para atender a los enfermos de viruela (*Figura 1.2*). Con estos conocimientos, en 1796, Edward Jenner, un médico inglés (*Figura 1.3*), inicia la inoculación de personas con el material de las lesiones obtenido de personas con *vaccinia*. Cuentan que el primer ser humano inoculado de esta manera fue el niño James Phipps, con la linfa de las pústulas de la *vaccinia* de la ordeñadora Sarah Nelmes. Las críticas no se hicieron esperar, especialmente por parte de los clérigos, quienes consideraron pecaminoso y repulsivo el hecho de inocular en humanos el material obtenido de las lesiones de un animal enfermo. No obstante estas objeciones, y puesto que los siguientes intentos de protección ocurrieron sin complicaciones, además de que resultaron muy eficaces, la práctica de inmunización contra la viruela usando la de las vacas desplazó pronto al procedimiento de protección con material de la enfermedad en los humanos. Esta forma de protección, de brazo a brazo, llegó a México gracias a una expedición marítima del español Francisco Xavier Balmis.

En esencia, esta forma de protección “jenneriana” fue usada hasta que se logró erradicar la enfermedad de la faz de la Tierra. El último caso reportado de viruela ocurrió en Somalia, África, en 1977. La Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente erradicada esta enfermedad en 1980.



Figura 1.2 En la Europa de los siglos XVII y XVIII, existió una terrible enfermedad conocida como viruela que afectaba a los humanos produciendo en ellos severas lesiones pustulosas cutáneas y sistémicas que dejaban cicatrices permanentes y que, con frecuencia, causaba la muerte de los enfermos. Había también una enfermedad similar, conocida después como vaccinia, que afectaba a las vacas produciendo en ellas lesiones visibles en la ubres. Las personas dedicadas a la ordeña de las vacas llegaban a contagiarse de vaccinia y desarrollaban lesiones comúnmente limitadas a las manos que pronto sanaban dejando, si acaso, cicatrices apenas perceptibles. Las personas que alguna vez habían enfermado de vaccinia eran altamente resistentes a la viruela y por ello eran muy solicitadas en casas y hospitales para atender a quienes la padecían.

Los microbios y las enfermedades

Los científicos de los comienzos del siglo XIX estaban muy ocupados en tratar de descubrir la causa de las enfermedades que, como ya mencionamos, en algún tiempo se consideraban castigos divinos por mal comportamiento o por conductas aberrantes tales como el robo, el asesinato, el adulterio y el abuso sexual. Con el progreso de los descubrimientos científicos, algunas de las enfermedades dejaron de ser virales para convertirse en bacterianas (y es que cuando había desconocimiento del agente causal de un padecimiento, éste se consideraba de origen viral, no porque se tuviera conocimiento de los microorganismos, sino porque se recurría al significado etimológico de la palabra virus: *veneno*). Gracias al desarrollo de las lentes fabricadas por Leeuwenhoek (*Figura 1.4*) y al progresivo avance tecnológico en la manufactura de microscopios cada vez más potentes, pronto se descubrieron los agentes causales de varias enfermedades, que se nombraban según la enfermedad o según su descubridor.

Se hablaba ya del bacilo de la peste, del bacilo del ántrax, del bacilo del cólera, del bacilo de la tuberculosis o bacilo de Koch y del bacilo de la lepra o bacilo de Hansen, entre otros. Para 1900, ya se habían identificado 21 gérmenes causantes de otras tantas enfermedades.



Cortesía: Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library (USA)

Figura 1.3 Edward Jenner (1749-1823). Médico inglés nacido en Berkeley, Gloucestershire. Atendiendo la conseja popular de que las personas que han desarrollado la viruela de las vacas quedan protegidas contra la viruela humana, inocular al niño James Phipps con el fluido de las pústulas de vaccinia desarrolladas en las manos de la ordeñadora Sarah Nelmes. Después de recuperarse de la infección leve por vaccinia, el niño resiste, sin consecuencias, la inoculación con el virus de la viruela humana. Su descubrimiento contribuye a la eliminación mundial de la viruela, y funda las bases de la inmunología moderna.



Cortesía: Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library (USA)

Figura 1.4. Antony van Leeuwenhoek (1632-1723). Nace en Delft, Holanda, el 24 de octubre de 1632. Recibe su educación elemental en Warmond y en 1654 se establece como comerciante en telas en Delft donde pasa el resto de su vida. En algún momento, antes de 1668 y quizá inspirado en el libro de Robert Hooke *Micrographia*, aprende a pulir lentes y con ellos construye microscopios tan complicados como las actuales lentes de aumento que todos conocemos, aunque de alto poder resolutivo. Los microscopios compuestos (con más de una lente) habían sido inventados hacia 1595, casi 40 años antes de que naciera Leeuwenhoek, por Hooke en Inglaterra y Swammerdam en Holanda. Leeuwenhoek no es el inventor del microscopio pero sus lentes permiten aumentos hasta de 200 veces, mientras que las lentes de sus predecesores sólo logran aumentos de 20 a 30 veces, y sus imágenes son más claras y brillantes. Con gran interés y sobre todo con gran curiosidad observa todo lo que puede colocar en sus microscopios y hace dibujos y descripciones detalladas de lo observado. En 1673 comienza a escribir cartas a la *London Royal Society*, describiendo sus observaciones; durante los siguientes cincuenta años, sus cartas, escritas en holandés y traducidas al inglés o al latín, son publicadas en los *Ensayos filosóficos de la Real Sociedad Londinense*. Sus sujetos de observación incluyen algas, gusanos, protozoarios, su propio sarro dental (donde observa gran cantidad de *animalículos*), plantas, cristales, fósiles, sangre y esperma (donde describe la presencia de *homúnculos*). Muere en Delft el 30 de agosto de 1723.

Louis Pasteur, el cólera de las aves, el ántrax y la rabia

Entre 1880 y 1885, un afamado científico francés llamado Louis Pasteur (*Figura 1.5*), estudiando la manera de proteger animales de importancia económica contra diversas enfermedades, logra descubrir varias formas de disminuir la virulencia de los microorganismos. Así encuentra (accidentalmente,

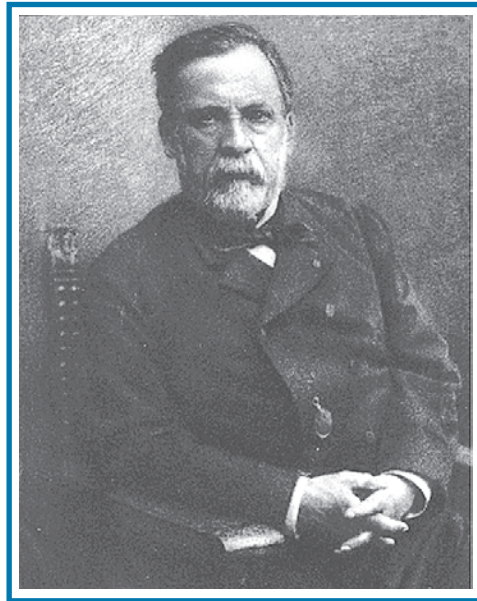
dicen) que dejando envejecer los cultivos de la bacteria que causa el cólera de las aves (ahora llamada *Pasteurella aviseptica*) se logra obtener microorganismos que disminuyen muy considerablemente su virulencia sin perder su capacidad inmunizante. Acostumbrado estaba Pasteur a ver enfermar y morir a las aves inoculadas con el microorganismo del cólera recientemente cultivado, que grande fue su sorpresa al descubrir que los animales inoculados con cultivos envejecidos resistían la inoculación con los cultivos frescos. También observó que algunos microorganismos cultivados a temperaturas superiores a las óptimas dejaban de ser virulentos pero exhibían actividad protectora. El caso del agente causal del ántrax (*Bacillus anthracis*) es ilustrativo de esto; aprovechando la experiencia de sus fallidos intentos de infectar pollos con *B. anthracis*, encontró que el microorganismo cultivado a 42° C en lugar de 37° C, protegía a los ovinos, caprinos y bovinos de la enfermedad producida por el microorganismo cultivado a 37 °C. Pasteur ya había considerado la posibilidad de que la elevada temperatura corporal de los pollos pudiera estar relacionada con su resistencia natural al ántrax. Si ha leído sobre Pasteur, quizá le sea conocido el nombre de *Pouilly-le-Fort*, la granja en las afueras de París donde Pasteur, ante un jurado formado por grandes personalidades científicas y de gobierno realizó su famoso experimento de protección contra el ántrax inoculando 24 ovejas, 1 cabra y varias reses, primero con el microorganismo cultivado a 42° C, y un mes después con el microorganismo cultivado a 37° C. Ninguno de los animales preinoculados con el microorganismo cultivado a 42° C murió, mientras que casi la totalidad de los animales del grupo no protegido falleció en poco tiempo.

Con todo y la importancia de lo anterior, el descubrimiento más reconocido de Pasteur es el desarrollo de la vacuna contra la rabia, uno de los asesinos de todos los tiempos. Pasteur encontró que mientras que los extractos recién preparados del tejido nervioso de los animales con rabia (perros y conejos) eran capaces de transmitir la enfermedad cuando se inoculaban en animales sanos, los extractos desecados y envejecidos perdían su capacidad infectiva pero mantenían su capacidad inmunizante. En general, en todos estos casos, los animales inoculados con los microorganismos atenuados resistían posteriormente la inoculación con los microorganismos virulentos. Los hallazgos de Pasteur difundidos por los medios de comunicación de la época, llegaron a ser del dominio público y pronto se presentó la oportunidad de ponerlos a prueba: “...un día lo visitó una familia con un niño que dos días antes había sido severamente mordido por un perro con rabia... después de mucha persuasión por parte de los padres, Pasteur accedió a iniciar su tratamiento de 12 inyecciones del extracto de tejido nervioso aumentando gradualmente la virulencia del

mismo... el niño, Jacob Meister, sobrevivió". Cuentan que cuando creció, Jacob Meister llegó a ser el portero del insigne Instituto Pasteur.

Cada día ocurrían cosas importantes en la vida de Pasteur; un día, procedentes de Smolensko, Rusia, llegaron a su laboratorio, en la ya famosa calle Ulm, diecinueve campesinos que habían sido mordidos por una manada de lobos rabiosos, cinco de ellos de gravedad. La persuasión ahora no fue necesaria y Pasteur y sus ayudantes procedieron a aplicarles la vacuna. Todos los campesinos, menos tres, regresaron a Rusia completamente recuperados y en deuda de por vida con Pasteur.

Esta forma de protección por inoculación de animales (incluyendo humanos) con microorganismos atenuados fue bautizada por Pasteur como *vacunación*, en reconocimiento al trabajo de Jenner con la viruela de los humanos y la viruela de las vacas.



Cortesía: The US National Library of Medicine (USA)

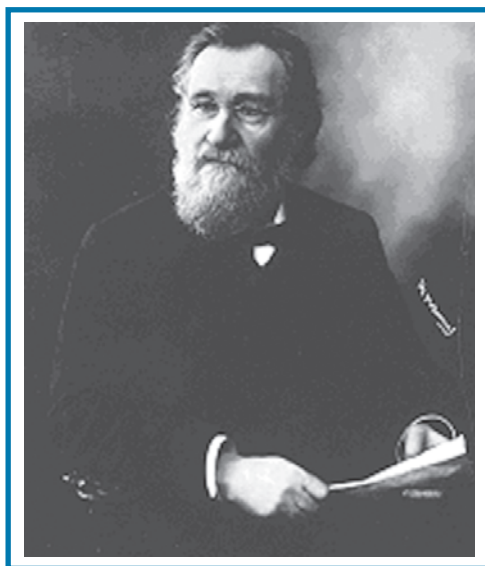
Figura 1.5. Louis Pasteur (1822-1895). Nace el 27 de diciembre de 1822 en Dole, Francia. En 1845 se gradúa como Licenciado en Ciencias en la Escuela Normal Superior de París y trabaja como profesor de Química en la Facultad de Ciencias en Lille y después como director de Estudios Científicos en la Escuela Normal Superior. En 1847 obtiene su doctorado en Ciencias. Entre 1848 y 1853 se dedica al estudio de las mezclas racémicas del ácido tartárico y a sus propiedades de polarización de la luz. En 1849 se casa con Marie Laurent, hija del rector de la Universidad de Strasbourg. Entre 1865 y 1868 realiza la mayor parte de sus estudios sobre la fermentación alcohólica y su importancia en la maduración de los vinos. En 1858

instala su laboratorio en el granero de la Escuela Normal Superior en la calle de Ulm, y desarrolla su trabajo con el cual descarta definitivamente la idea de la generación espontánea, en 1862. Entre 1865 y 1870 estudia y resuelve el problema de la enfermedad de los gusanos de la seda y desarrolla procedimientos para la esterilización de los alimentos y bebidas (pasteurización). En 1868 obtiene un diploma como doctor en Medicina de la Universidad de Bonn, Alemania. Entre 1871 y 1876 estudia la bioquímica de la cerveza y el papel de las levaduras en la fermentación de la misma. A partir de 1887 y hasta su muerte, después de demostrar que las enfermedades son causadas por gérmenes, estudia diversas enfermedades infecciosas del hombre y los animales (cólera, peste, gangrena, fiebre puerperal, ántrax, rabia) y desarrolla las vacunas para prevenir algunas de ellas. Pasteur muere el 28 de septiembre de 1895 en Villeneuve-l'Étang, Francia.

Metchnikoff y las células fagocíticas

Un investigador contemporáneo de Louis Pasteur fue el zoólogo ruso Elie Metchnikoff (*Figura 1.6*). La pasión de Metchnikoff era el estudio de los frágiles y diminutos animales de agua dulce y salada. Su trabajo con las larvas de las estrellas de mar y con las llamadas pulgas de agua (del género *Daphnia*) resultó determinante para el surgimiento de su teoría celular de la inmunidad en 1884. En éstos y en otros representantes del reino animal observó la existencia de células móviles cuya función era la de ingerir y destruir a los microorganismos que llegaban a infectarlos. El siguiente pasaje es clásico en los libros sobre historia de la medicina: *“...Una tarde, mientras su familia se divertía en un circo disfrutando la actuación de unos monos amaestrados, Metchnikoff reflexionaba sobre el papel que podían tener las células móviles que se encontraban en el interior de las larvas de las estrellas de mar, y de otros animales... Insertó una espina vegetal en una larva y se fue a dormir.... Temprano, al otro día, se asomó al microscopio y observó que la espina encajada en el cuerpo de la larva se encontraba rodeada por las células amiboides, como si intentaran destruirla...”* Más tarde encontró que la presencia de este tipo de células y su actividad fagocítica eran comunes en todas las especies animales, incluyendo al hombre. Como él, mucha gente pensaba entonces que el mecanismo de defensa más importante que poseían los seres vivos era precisamente el de la fagocitosis y su teoría fagocítica de la inmunidad llegó a ser tan popular, incluso en los medios no científicos, que el gran dramaturgo Irlandés, George Bernard Shaw, en su comedia *“El dilema del doctor”* destaca, a su manera, la importancia de esta forma de inmunidad: *estimular la fagocitosis, la mejor manera de mantener la salud* (cuida tu salud, aliméntate sanamente).

Muy pronto, sin embargo, la teoría fagocítica de Metchnikoff se encontró con opositores académicos entre los cuales se encontraba un prominente médico alemán de nombre Emil von Behring.

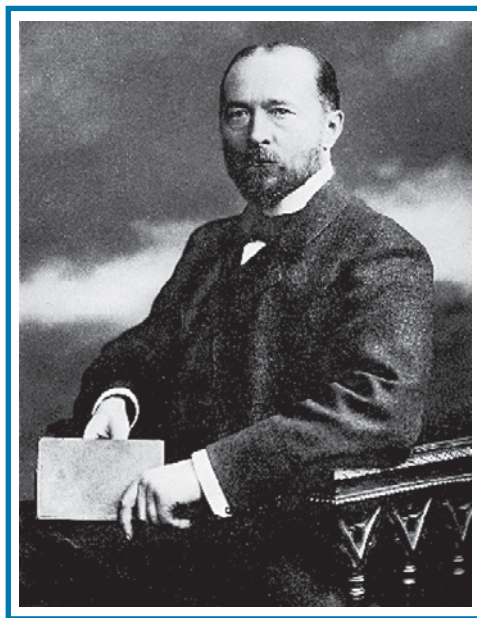


Cortesía: Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library (USA)

Figura 1.6. Elie Ilitch Metchnikoff (1845-1916). Nace en Ivanovska, Ucrania, el 16 de Mayo de 1845. Desde muy joven se apasiona por la historia natural y lo impacta el libro sobre el *Origen de las especies* de Darwin. Zoólogo egresado de la Universidad de Kharkoff obtiene su doctorado en ciencias de 1867 en la Universidad de San Petersburgo. Trabaja como Profesor Titular de Zoología y Anatomía Comparada en la Universidad de Odessa. En San Petersburgo conoce a su primera esposa, Ludmilla Feodorovitch, quien, afectada de tuberculosis, muere en abril de 1873. Abrumado por esta pérdida, por problemas de salud y dificultades en la universidad, intenta suicidarse ingiriendo una sobredosis de opio, sin lograr su objetivo. En Odessa conoce a su segunda esposa, Olga Belokopitova, con quien se casa en 1875. Olga enferma de fiebre tifoidea en 1880 y tarda mucho tiempo en recuperarse. La patológica depresión de Metchnikoff lo hace atentar por segunda vez contra su vida; esta vez autoinoculándose con *Borrelia sp*, el agente causal de la fiebre recurrente. No obstante la severidad de la enfermedad, Metchnikoff se recupera. En 1882, todavía convaleciente, renuncia a su puesto en Odessa y se instala en Messina, Italia, donde monta un modesto laboratorio en su domicilio desde donde continúa con sus estudios sobre la embriogénesis de crustáceos marinos. Es en Messina donde realiza su famoso experimento sobre fagocitosis en las larvas de estrella de mar (ver texto) y donde nace su teoría fagocítica de la inmunidad. Después de su estancia en Messina y, por invitación de Pasteur, en 1888 se instala en París donde «finalmente encuentra la paz y la serenidad». Aunque sus trabajos sobre el cólera, la sífilis, el paludismo y el envejecimiento son todos iluminadores, su obra maestra es la teoría fagocítica de la inmunidad (1884). Metchnikoff recibe el Premio Nobel en 1908 y muere en París el 16 de julio de 1916.

Emil von Behring y los anticuerpos

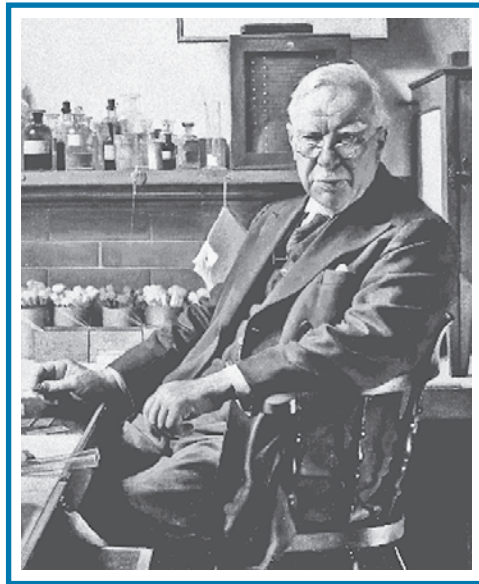
Emil von Behring (Figura 1.7) y su colega Kitasato habían observado que el suero de los individuos que habían enfermado de difteria y posteriormente se habían recuperado, tenía la propiedad de neutralizar los efectos nocivos del microorganismo infectante (ahora conocido como *Corynebacterium diptheriae*). En ese entonces, Roux y Yersin ya habían descubierto que la bacteria producía y liberaba toxinas y que eran estas toxinas las causantes de la enfermedad. Los factores neutralizantes de las toxinas, presentes en el suero de los individuos convalecientes, se llamaron primero antitoxinas y posteriormente se bautizaron



Cortesía: Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library (USA)

Figura 1.7. Emil von Behring (1854-1917). Nace en Forsthausen, Prusia Occidental, Alemania, el 15 de marzo de 1854. Se recibe de médico en la Universidad de Berlín en 1880 y trabaja como catedrático en el Colegio Médico Militar de Berlín. Ahí conoce a K. Binz con quien trabaja con el yodoformo y el cloruro de zinc como remedios contra las úlceras profundas. En 1889 entra a trabajar al Instituto de Higiene y en 1891 al Instituto de Enfermedades Infecciosas, también en Berlín, cuyo director en esa época es Robert Koch. Ahí, trabajando con un estudiante japonés de Koch, Shibasaburo Kitasato, encuentra, en 1889, que el suero de un animal infectado con tétanos tiene la propiedad de proteger a animales sanos contra la enfermedad, y que esto también es cierto para el caso de la difteria. En 1891, con Paul Ehrlich, desarrolla una antitoxina de cobayo para uso en humanos, con lo cual se logra disminuir considerablemente la mortalidad por difteria. Por sus aportaciones, recibe el Premio Nobel en Medicina en 1901. Behring muere en Marburg, Alemania, el 31 de marzo de 1917.

con el nombre de anticuerpos. A partir de 1890, la teoría humoral de la inmunidad toma gran auge y proliferan los intentos de curación de los individuos enfermos por la inyección de suero de animales inmunizados *ex profeso*. El éxito alcanzado con esta forma de terapia (seroterapia) es tan grande que Behring recibe suficientes fondos de su gobierno para fundar el Instituto Behring, encargado, inicialmente, de la producción de antisueros de aplicación en humanos, y más tarde de la producción de diferentes biológicos. El uso actual de sueros anti-veneno de alacrán y serpiente en humanos, es una prueba fehaciente de la importancia de la seroterapia iniciada en los albores de la inmunología por Behring y Kitasato.



Cortesía: Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library (USA)

Figura 1.8. Almroth Wright (1861-1947). Médico inglés educado en el Trinity College de Dublin y entrenado como posgraduado en Alemania y Australia. En la Escuela Médico Militar de Inglaterra se interesa por la fiebre tifoidea y estudia su prevención por el uso de vacunas. Más tarde se mueve al hospital de St. Mary, en Londres y es aquí donde estudia la función de los leucocitos. En 1903 publica sus evidencias, muy convincentes por cierto, de que en el suero hay sustancias a las que llama opsoninas que facilitan la fagocitosis de bacterias. Estas sustancias son luego identificadas como anticuerpos.

Almroth Wright, los anticuerpos y las células fagocíticas

La manifiesta oposición que había entre los defensores de la teoría celular (fagocítica) por un lado, y la teoría humoral por el otro, tuvo su reconciliación cuando en 1903, otro inglés, Almroth Wright (*Figura 1.8*), médico de profesión, propuso primero y demostró después, que en el suero de los animales inmunes había sustancias que optimizaban el proceso de la fagocitosis, motivo por el cual estas sustancias se llamaron opsoninas. Las opsoninas pronto fueron identificadas como anticuerpos y al proceso de preparación de los microorganismos con las opsoninas para facilitar su ingestión se le llamó opsonización.

Nuttal, Buchner, Pfeiffer, Bordet y la alexina

Desde 1874, varios investigadores habían notado que la sangre de los animales convalecientes tenía propiedades líticas sobre diversos microorganismos. Nuttal (1888), por ejemplo, inoculó la sangre desfibrinada de los animales infectados, con las bacterias, y observó que la sangre retenía su actividad bactericida. Por su parte, Buchner en 1889 identifica el principio lítico del suero y lo llama alexina (del Griego *alexein*: “yo protejo”). Pfeiffer, en el mismo año, inyectó *Vibrio cholerae* en el peritoneo de cobayos inmunizados y observó que las bacterias eran rápidamente destruidas; en los cobayos normales, los organismos se multiplicaron rápidamente, matando a los animales. El suero de los animales inmunizados, pero no el suero de los animales normales, retuvo la capacidad de lisar a los microorganismos. Estas observaciones atrajeron la atención del belga Jules Bordet (*Figura 1.9*) quien reestudia la actividad bacteriolítica del suero y en 1898 escribe una monografía donde señala que el suero inmune pierde su actividad lítica cuando se calienta a 56° C por 30 minutos manteniendo, sin embargo, su capacidad neutralizante. La actividad lítica del suero se recupera cuando el suero calentado se mezcla con suero fresco derivado, incluso, de animales no inmunizados. Establece así que la actividad lítica del suero depende de 2 factores, uno termoestable presente sólo en el suero de los animales inmunizados y otro termolábil, presente en el suero de todos los animales, incluyendo a los no inmunes. Pronto el factor termoestable es identificado como anticuerpo, mientras que el factor termolábil se reconoce como la alexina de Buchner.



Cortesía: Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library (USA)

Figura 1.9. Jules Bordet (1870-1961). Nace en Soignies, Bélgica el 13 de junio de 1870. Obtiene su grado de Doctor en Medicina en la Universidad Libre de Bruselas (ULB), Bélgica, en 1892. En 1894 recibe una beca para trabajar en el Instituto Pasteur de París, en el laboratorio de E. Metchnikoff, cuya principal línea de investigación es la fagocitosis. En 1895 inicia el estudio del fenómeno de Pfeiffer sobre la capacidad del suero inmune para lisar *in vitro* microorganismos. En 1896 obtiene el grado de doctor en ciencias en la ULB. En 1897 emprende el estudio de la peste bovina. En 1899 se casa con Martha Levoz, con quien tiene 3 hijos. Entre 1901 y 1903 desarrolla, junto con Gengou, la prueba de fijación del complemento para el diagnóstico de varias enfermedades infecciosas. Entre 1906 y 1907 aísla al bacilo de la tos ferina (*Bordetella Pertussis*) y descubre al agente de la difteria aviar. Por sus estudios sobre la alexina y la inmunidad recibe el Premio Nobel en Medicina en 1919. En 1939 escribe la segunda edición de su obra *Traité de l'Immunité dans les Maladies Infectieuses* y aunque la guerra con Alemania en 1940 afecta tanto su trabajo docente como de investigación, al final de la guerra le siguen muchas aportaciones y reconocimientos científicos. Muere en Bruselas el 6 de abril de 1961.

Paul Ehrlich y cómo se producen los anticuerpos

Aunque en esta época todos hablaban de los anticuerpos y reconocían su importancia como mediadores de protección contra las enfermedades, pocos se imaginaban qué eran en realidad y cómo se producían. Era obvio que aparecían

como resultado de las infecciones y que su efecto protector era específico pero no se sabía mucho más. Fue Paul Ehrlich (*Figura 1.10*), otro médico alemán, quien en 1908 propuso la primera teoría para explicar su producción. Esta teoría llamada “Teoría de la cadena lateral” se describe más adelante en este libro (capítulo 20). Otra de las aportaciones de Ehrlich a la inmunología fue la demostración de que



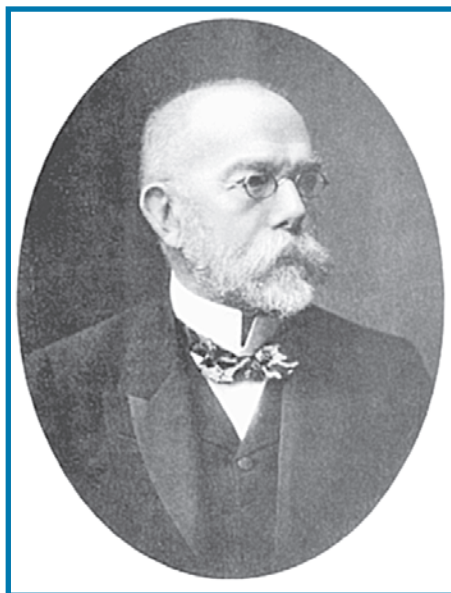
Cortesía: The US National Library of Medicine

Figura 1.10. Paul Ehrlich (1854-1915). Nace el 14 de marzo de 1854 en Strehlen, cerca de Breslau, Alemania (ahora Wroclaw, Polonia). Realiza estudios en la Universidad de Breslau donde obtiene el grado de doctor en Medicina en 1878. En Breslau trabaja en el laboratorio de su primo, Carl Weigert, un patólogo pionero en el uso de anilinas como colorantes biológicos. A partir de aquí se interesa en la selectividad de varios colorantes por tejidos específicos, incluyendo la sangre, y continúa sus investigaciones en la Facultad de Medicina de la Universidad de Berlín y luego en el Hospital de la Caridad, también en Berlín. En 1882, describe un método de coloración para el bacilo de la tuberculosis descubierto por Koch, que después será la base de la tinción de Ziehl-Neelsen. Ehrlich se casa, en 1883, con Hedwig Pinkus, con quien tiene 2 hijas. En 1890 entra al Instituto para las Enfermedades Infecciosas de Berlín, como asistente de R. Koch, y en 1896 es designado director de un Instituto para el Control de los Sueros Terapéuticos, también en Berlín. En esta época enferma de tuberculosis pero se cura subsecuentemente gracias a la terapia con tuberculina desarrollada por R. Koch. Después enfoca su atención al estudio de las toxinas bacterianas y las antitoxinas. También en esta época desarrolla su *teoría de la cadena lateral* para explicar la forma en la que se producen los anticuerpos. En 1906 se funda el Instituto de la Quimioterapia y Ehrlich asume su dirección. Aquí se desarrollan y prueban fármacos para el tratamiento de la tripanosomiasis y otras enfermedades como la tuberculosis y la sífilis. En 1908 recibe el Premio Nobel en Medicina por sus trabajos sobre inmunidad.

los anticuerpos producidos por la madre durante el periodo gestacional suelen pasar a la circulación del producto, confiriéndole protección aun antes de su nacimiento. Su afición por la histoquímica lo llevó también al descubrimiento de las células cebadas, que pasando el tiempo se relacionaron con la anafilaxia (ver adelante) y que más recientemente se han identificado como células moduladoras de la respuesta inmunitaria. Fue Ehrlich también quien decidió cambiarle el nombre a la alexina de Buchner por el de *complemento*, un término más descriptivo de su efecto biológico ya que junto con los anticuerpos, esta sustancia complementa, la actividad lítica del suero inmune. Ahora sabemos que el complemento es en realidad un sistema formado por más de 30 proteínas (ver capítulo 9, *El sistema del complemento*).

Robert Koch y la tuberculosis

Mientras tanto, en 1890, un médico alemán llamado Robert Koch (*Figura 1.11*) hacía otro importante descubrimiento. Koch había pasado ya varios años trabajando sobre la tuberculosis, una enfermedad de los pulmones conocida en aquel entonces como “peste blanca”. Fue él quien descubrió al bacilo causante de la enfermedad (bacilo de Koch), que después los bacteriólogos se encargaron de clasificar como *Mycobacterium tuberculosis*. Koch, informado de las contribuciones de Jenner, de Pasteur y de otros científicos contemporáneos, trataba de encontrar la manera de prevenir y curar la tuberculosis. En uno de sus experimentos con cobayos, encontró que los animales enfermos de tuberculosis desarrollaban, después de uno a dos días, una lesión inflamatoria y necrótica en el sitio de la piel en donde previamente se había inyectado una pequeña cantidad del filtrado del cultivo del bacilo de la tuberculosis (*tuberculina*). Al recoger y estudiar el material exudado de la lesión, notó que había, junto con el detritus celular, una enorme cantidad de bacilos. Koch pensó que con este tratamiento los animales infectados eran capaces de expulsar a los bacilos, encaminándose a su curación y supuso que algo similar podría ocurrir en los humanos. Cuando sometió a los individuos enfermos de tuberculosis a este tratamiento, encontró que la reacción inflamatoria desarrollada se presentaba con las mismas características de la lesión observada en el cobayo y que esto no ocurría en los individuos sanos. Los enfermos, sin embargo, no curaban de su tuberculosis. En la actualidad se considera que ésta es la primera evidencia experimental del fenómeno que ahora conocemos como hipersensibilidad celular o hipersensibilidad tardía.

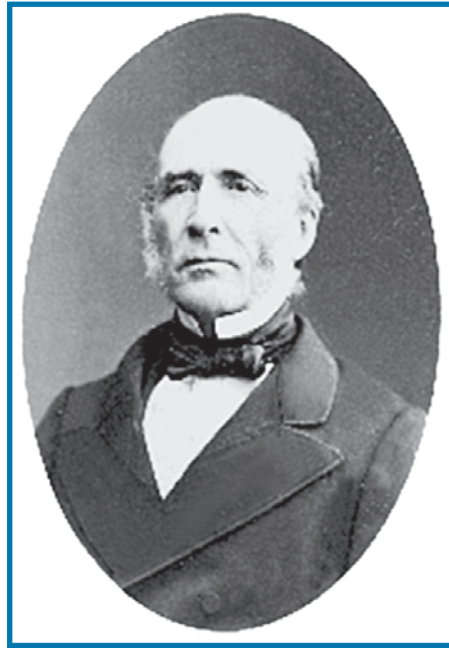


Cortesía: The US National Library of Medicine

Figura 1.11. Robert Koch (1843-1910). Nace en Clausthal, Alemania, el 11 de diciembre de 1843. Estudia medicina en Göttinger y en 1872 se establece en Wollstein (Wolsztyn), una comunidad rural cerca de Berlín, como Oficial Médico. En 1866 contrae nupcias con Emma Fraats con quien procrea una hija. En Wolsztyn inicia sus estudios con el ántrax, con la septicemia y con la tuberculosis. Encuentra que el microbio del ántrax produce esporas y que éstas pueden permanecer viables mucho tiempo después de fallecido el animal; las esporas se transforman en el microbio del ántrax y producen la enfermedad en otros animales. En 1881 empieza sus estudios sobre la tuberculosis y en 1882 descubre el germen que la produce. Logra además cultivar al microorganismo en medios artificiales a base de papa y gelatina. Establece sus ahora famosos postulados para relacionar a un agente con una enfermedad: (a) el agente causal debe encontrarse en cada caso de la enfermedad, (b) el agente debe ser cultivado in vitro, (c) la inoculación del agente cultivado debe reproducir la enfermedad en animales de experimentación y (d) el agente debe encontrarse en el animal enfermo. En 1885 obtiene el puesto de profesor de Higiene en la Universidad de Berlín y de director del nuevo Instituto de Higiene. En este año desarrolla una preparación conocida como tuberculina que, según Koch, es útil para el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis. En 1893 contrae segundas nupcias con Hedwig Freiberg y en 1905 recibe el Premio Nobel en Medicina por sus aportaciones sobre el ántrax y la tuberculosis. Después viaja a varios países africanos y asiáticos para estudiar el origen y el control de varias enfermedades infecciosas como la malaria, el ántrax, la peste, la tripanosomiasis y la fiebre de la costa oriental en el ganado. En 1908 después de un congreso sobre la tuberculosis en Estados Unidos, Koch regresa a Alemania donde muere 18 meses después.

Portier, Richet, y la anafilaxia

Un ejemplo de una reacción indeseada relacionada con la respuesta inmunitaria es el fenómeno observado por Paul Portier y Charles Richet en 1902 (*Figura 1.12*). Estos investigadores, por encargo del príncipe Alberto de Mónaco, estaban estudiando las propiedades tóxicas de las medusas *Physalia* y *Actinaria* que irritaban la piel de los bañistas del mar Mediterráneo. Trabajando con los extractos glicerizados de *Actinaria*, encontraron que la administración de una



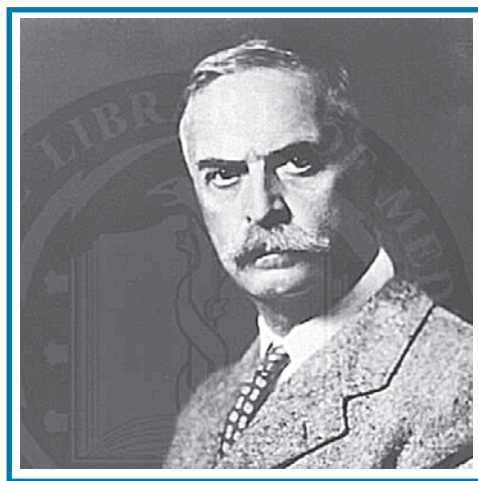
Cortesía: Blocker History of Medicine Collections, Moody Medical Library (USA)

Figura 1.12. Charles Richet (1850-1935). Nace en París el 26 de agosto de 1850. Recibe el grado de doctor en Medicina en 1869. Se casa en 1877 con Amélie Aubry, con quien procrea 5 hijos; en 1878 obtiene el grado de Doctor en Ciencias. De 1887 hasta su muerte se desempeña como profesor-investigador en la Facultad de Medicina de la Universidad de París. Ahí, en 1902, descubre el fenómeno de la anafilaxis, una reacción algunas veces fatal que presentan los animales e individuos sensibilizados que reciben una segunda inyección del antígeno sensibilizante. En 1913 recibe el Premio Nobel de Medicina. Sin embargo, sus intereses están más orientados a la psiquiatría, la psicología y la parapsicología que a la medicina misma, aunque dedica algún tiempo al estudio de la fisiología de la digestión y de la regulación de la temperatura corporal. En su tesis doctoral demuestra que los nervios sensitivos desprovistos de circulación sanguínea mueren gradualmente de la periferia hacia el centro. Se interesa por la metafísica, la aviación, la poesía y la literatura en general. Muere en París el 4 de diciembre de 1935.

pequeña cantidad del extracto en perros que 20 días antes habían recibido una primera dosis del mismo material (sin consecuencia alguna), ocasionaba que algunos animales presentaran, en pocos segundos, síntomas de asfixia, parálisis, diarrea y vómito con sangre, para fallecer minutos más tarde. A este fenómeno inducido por inyección de un material antigénico se le dio el nombre de anafilaxis (anafilaxia) sólo para indicar que su efecto era opuesto al de la profilaxis (o protección).

Landsteiner y las transfusiones de sangre

Aunque el manejo de sangre se ha realizado desde épocas muy remotas, la transfusión de sangre de un individuo a otro tuvo su inicio en el año 1600 de nuestra era y se ha venido practicando hasta nuestros días con diferentes fines: como fuente de la juventud y sabiduría al principio, como una forma de conferir inmunidad después, y como medio para reponer la sangre perdida por enfermedad, accidente o cirugía en la actualidad. Los primeros donadores de sangre para el humano fueron animales (borregos, perros y terneras) pero el fracaso en los beneficios esperados y las consecuencias desagradables resultantes fueron, poco a poco, convenciendo a los médicos de que las transfusiones de sangre debían hacerse sólo entre humanos. J. Denis en 1667, describió así el caso de un enfermo de sífilis que murió después de haber recibido tres transfusiones de sangre de perro: *“estaba en el proceso exitoso de recibir la transfusión... pero algunos minutos después... su brazo se calentó, su pulso se aceleró, el sudor brotó sobre su frente, se quejaba de fuertes dolores en los riñones y en el estómago, su orina era oscura, negra de hecho... luego murió...”*. A pesar de que a partir de este episodio las transfusiones se circunscribieron a los humanos, todavía, con alguna frecuencia, se presentaban casos como el descrito y el problema no se resolvió sino hasta después de 1900, cuando un científico austriaco, Karl Landsteiner (Figura 1.13), descubrió que las personas tenían diferentes tipos de sangre y que las transfusiones no eran compatibles entre personas de diferente tipo. En 1901, Landsteiner describe el sistema de grupos sanguíneos ABO y, en 1940, el sistema Rh (ver capítulo 13).



Cortesía: The US National Library of Medicine

Figura 1.13. Karl Landsteiner (1868-1943). Nace en Viena, Austria, el 14 de junio de 1868 y se gradúa como médico en la Universidad de Viena, en 1891. Recibe entrenamiento en química, bacteriología y medicina en los laboratorios de prominentes investigadores europeos. Dedicó gran parte de su trabajo a la síntesis de una variedad de pequeñas moléculas y estudia sus propiedades antigénicas; introduce los conceptos de hapteno, acarreador y antígenos conjugados. Aunque hace numerosas contribuciones importantes en todas las áreas donde incursiona, su trabajo más reconocido es el descubrimiento de los grupos sanguíneos en 1901. En 1875, Landois había publicado que cuando un hombre recibía transfusiones de sangre de otros animales, las células transfundidas eran aglutinadas y destruidas en los vasos sanguíneos del individuo, con liberación de hemoglobina. Entre 1901 y 1903, Landsteiner describe reacciones indeseables similares (fiebre, ictericia, hemoglobinuria y shock) en las transfusiones entre humanos. En 1909 describe, con sus colaboradores, la existencia de los grupos sanguíneos A, B, AB y O, motivo por el cual recibe, en 1930, el Premio Nobel de Medicina. En 1940, junto con Levine y Wiener, describe el factor Rh y su relación con la enfermedad hemolítica del recién nacido. Muere en junio 24 de 1943, de un ataque al corazón.

Burnet, Medawar, la tolerancia y el autorreconocimiento

En 1953 se encontró que una mujer del grupo sanguíneo O, tenía también eritrocitos del grupo sanguíneo A (ver capítulo 11). El caso se reconoció como una quimera eritrocítica. El conocimiento y estudio de las quimeras eritrocíticas (individuos que poseyendo eritrocitos de un grupo sanguíneo determinado tienen además eritrocitos de un grupo que no les pertenece) dio origen al concepto del *autorreconocimiento*. ¿Por qué, en algunos casos un individuo produce anticuerpos contra algunos antígenos y en otros casos no? ¿Cómo es que

el sistema inmunológico de un individuo distingue lo que le es propio de lo que no lo es? ¿Cómo explicar las quimeras eritrocíticas? Éstas y otras preguntas despertaron la imaginación de McFarland Burnet y el interés de Peter Medawar, quienes entre 1957 y 1960 desarrollaron el concepto de la *tolerancia inmunitaria*, concepto que permitió entender no sólo las quimeras eritrocíticas, sino también el mecanismo del autorreconocimiento. Medawar y su grupo demostraron que el contacto del sistema inmunológico de un individuo en la etapa embrionaria, con células alogénicas, conduce a que estas células sean posteriormente reconocidas como propias por el individuo adulto (las células alogénicas son células de individuos de la misma especie, genéticamente diferentes). Un recuento más detallado de esta historia se encuentra en el capítulo 12 de este libro.

Peter Medawar y los trasplantes

Aunque los trasplantes, de todo tipo, se han venido realizando en forma empírica desde épocas muy remotas, no fue sino hasta el comienzo de los 1940's que se empezaron a conocer las razones de su rechazo o aceptación. Los primeros registros sobre trasplantes aparecen en la India en el año 800 a.C. en grabados sobre vasijas que dan cuenta de la reparación de narices con pedazos de piel por el cirujano Susrata; en el año 15 d.C. aparece el reporte sobre San Pedro quien reimplanta los senos de la joven Agatha que le fueron cercenados como castigo por unos guardias romanos; en el año 200 d.C. Hua-To, en China, reemplaza en humanos órganos dañados por órganos sanos; en el año 300 d.C. se reporta el milagro de San Cosme y San Damián en Turquía, quienes implantan una pierna del cadáver de un moro en una persona de raza blanca cuya pierna le había sido amputada por enfermedad; en el año de 1668, Van Meeneren documenta el injerto de hueso del cráneo de un perro para reparar el cráneo dañado de un ser humano. Éstos y muchos otros curiosos ejemplos de los primeros trasplantes realizados se han recopilado en diversos libros y artículos publicados sobre la historia de los trasplantes. Sin embargo, tal parece que la historia moderna de los trasplantes se inicia en Inglaterra con la necesidad de cubrir el cuerpo de las víctimas quemadas por las bombas empleadas durante la guerra; mientras que los autotrasplantes no siempre eran posibles, los alotrasplantes se caracterizaban por su alto índice de rechazo. Peter Medawar, un destacado zoólogo inglés, asignado por el Consejo Médico Británico para investigar el problema del rechazo de los alotrasplantes y cómo evitarlo, publicó en 1943, con Thomas Gibson, un reporte de su investigación donde concluía: a) que efectivamente, mientras que

los autotrasplantes casi siempre se aceptaban, los alotrasplantes invariablemente se rechazaban; b) que los trasplantes repetidos (secundarios) se rechazaban de manera acelerada; y c) que la destrucción de la piel alogénica era el resultado de un mecanismo de inmunización activa. La trasplantología se siguió enriqueciendo con nuevos descubrimientos por parte de varios investigadores, que señalaban la participación de los linfocitos y la importancia de los antígenos leucocitarios en el rechazo de los trasplantes, la posibilidad de transferir la inmunidad antitrasplante con leucocitos de individuos sensibilizados, la naturaleza primariamente celular de la inmunidad antitrasplante, la caracterización de los antígenos de trasplante, la manera de seleccionar a donadores compatibles, el desarrollo de fármacos para evitar o retardar el rechazo de los trasplantes, y otros aspectos que se tratarán mas ordenadamente en el capítulo 14 (*Trasplantes y antígenos de histocompatibilidad*) de este libro.

La inmunología y el cáncer

Las primeras descripciones registradas sobre el cáncer, según los papiros de Smith y Ebers, datan cuando menos del año 1600 antes de Cristo, y se escribieron en Egipto. El papiro de Smith describe la cirugía del cáncer mientras que el papiro de Ebers se refiere al tratamiento farmacológico, mecánico y mágico del cáncer. Después de la caída del imperio egipcio, Grecia y Roma pasaron a ser los centros de la civilización intelectual; desde aquí, las ideas de Galeno e Hipócrates dominaron el pensamiento médico durante 1500 años y sentaron las bases de la medicina moderna. A Hipócrates se le atribuye el crédito de haber llamado “carcinoma” al cáncer, por su semejanza morfológica con los cangrejos (*Karkinoma, en griego significa cangrejo*). Desde estas épocas remotas, el estudio del cáncer se ha seguido desarrollando ininterrumpidamente, con errores y aciertos, pero cada vez con más interés, con más conocimientos y con mejores instrumentos. El desarrollo del microscopio a finales del siglo XIX permitió el estudio histológico de los tumores, encontrándose que las células cancerosas eran marcadamente diferentes a las células normales del tejido circundante. Se inició así el estudio del cáncer a nivel celular, y más recientemente, a nivel molecular.

La idea de que el cáncer es una enfermedad que ocurre como consecuencia del desarreglo del sistema inmunitario ha prevalecido desde hace más de 100 años y las primeras evidencias sobre la existencia de antígenos específicos de tumor surgieron a finales de la década de 1920. A partir de esta

fecha, varios investigadores se dieron a la tarea de definir con precisión la existencia de estos antígenos. De los varios estudios realizados, los de G. Klein, con tumores inducidos por metil-colantreno, y los de H.O. Sjögren con tumores inducidos por el virus del polio, a mediados de los 60, fueron particularmente relevantes. Se encontró que los tumores inducidos por el metil-colantreno expresaban antígenos particulares para cada tumor, en tanto que los inducidos por virus expresaban antígenos comunes compartidos por todos los tumores inducidos por el mismo virus: los animales inmunizados con las células de un tumor inducido con metil-colantreno permitían el desarrollo de otro tumor inducido con el mismo agente, en tanto que los animales inmunizados con las células de un tumor inducido por el virus del polio no permitían el desarrollo de otro tumor inducido por el mismo virus, aunque sí, el desarrollo de tumores inducidos por otros virus, como el virus de la leucemia de Moloney. Estos estudios después se extendieron a otros tumores químicos y virales, encontrando resultados similares.

La participación de la respuesta inmunitaria en el desarrollo del cáncer también se fue entendiendo poco a poco y los descubrimientos de varios inmunólogos, N.A. Mitchison, P. Medawar, y M. Burnet, entre otros, sentaron las bases de la inmunología del cáncer. A mediados de 1950, Mitchison ya había demostrado que el rechazo de trasplantes alogénicos dependía de los linfocitos y que la inmunidad anti-trasplante podía transferirse pasivamente con linfocitos de un animal inmune a otro no inmune. En esa misma época, H.J. Winn encontró que los linfocitos de ratones inmunizados con antígenos de histocompatibilidad (H-2) alogénicos podían matar a las células de tumores de los animales alogénicos. Más tarde, a finales de la década de 1960, los esposos Hellström desarrollaron la técnica de inhibición de colonias y con ella demostraron que los linfocitos de los animales portadores de un tumor eran capaces de destruir, *in vitro*, a las células de su propio tumor. Este hallazgo fue sorprendente porque según la teoría de la vigilancia inmunitaria, propuesta por Burnet, los tumores se desarrollan sólo bajo circunstancias de deficiencia inmunitaria. La continuación de esta historia se encuentra en el capítulo 15, sobre *Inmunología del cáncer*.

Corolario

Así, poco a poco se fueron describiendo una serie de fenómenos biológicos en donde los términos *inmunidad* y *respuesta inmunitaria* fueron cada vez más frecuentes. Casi sin percibirlo nació una nueva rama del conocimiento que con el tiempo fue creciendo hasta constituirse en lo que hoy es una ciencia, *la inmunología*, una ciencia que sigue haciendo importantes aportaciones en todos los campos de la biología y que, como era de esperarse, se encuentra funcionalmente integrada con otras ramas de la biología como la neurología y la endocrinología, con quienes ha dado origen a la nueva disciplina de la neuro-endocrino-inmunología.

En la *Tabla 1.1* se presenta la lista de los pioneros de la inmunología mencionados en este capítulo. Además de ellos, hubo otros investigadores que por sus importantes aportaciones ocupan ahora un lugar prominente dentro de los protagonistas de la historia de la inmunología. El Dr. R. D. Martínez (UNAM) se ha tomado la molestia de preparar una lista muy completa de los investigadores que han hecho prominentes aportaciones a la inmunología, incluyendo aquellos galardonados con el Premio Nobel de Medicina. Esta lista aparece en <http://www.tuobra.unam.mx/publicados/021031121605>. La contribución de algunos de ellos a la historia reciente de la inmunología, se relata de manera particular en los capítulos siguientes de este libro.

Tabla 1.1. Algunos personajes fundadores de la inmunología

1721*	Lady Mary Montagu: observaciones en Turquía relacionadas con la viruela.
1798	Edward Jenner: protección contra la viruela.
1880	Louis Pasteur: atenuación de la virulencia de los microorganismos; vacunas contra el cólera de las aves, el ántrax y la rabia.
1884	Elie Metchnikoff: fagocitosis e inmunidad celular (**).
1890	Emil von Behring: anticuerpos e inmunidad humoral (**).
1890	Robert Koch: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; hipersensibilidad tardía (**).
1898	Jules Bordet: actividad lítica del suero inmune: alexina (**).
1901	Karl Landsteiner: grupos sanguíneos, sistema ABO (**).
1902	Charles Richet y Paul Portier: anafilaxia (**).
1903	Almroth Wright: opsoninas y opsonización (**).
1908	Paul Ehrlich: teoría sobre la producción de anticuerpos (**).
1940	Karl Landsteiner: grupos sanguíneos, sistema Rh (**).
1960	Mac Farland Burnet y Peter Medawar: autorreconocimiento (**).

* Fechas aproximadas

** Personajes que en su momento fueron galardonados con el Premio Nobel en Medicina. En la época de Jenner y Pasteur todavía no se instituía este reconocimiento científico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bendiner E (1991). *Karl Landsteiner*: dissector of the blood. Hosp Pract. **26** 3A), 93-104.
2. Bloch H (1993). *Edward Jenner* (1749-1823): The history and effects of small pox, inoculation and vaccination. Am J Dis Child. **147**, 772-774.
3. Brown H (1995). *Ilya Mechnikov* and his studies on comparative inflammation. Proc Soc Exp Biol Med. **209**, 99-101.
4. Burke DS (1993). Of postulates and peccadilloes: *Robert Koch* and vaccine (tuberculin) therapy for tuberculosis. Vaccine **11**, 795-804.
5. K.E. Hellstrom, I. Hellstrom. Immunologic defenses against Cancer. En R.A. Good y D.W. Fisher, Immunobiology, Sinauer Associates, Inc. Publishers, Connecticut, USA. Pp-209-218 (1972).
6. Landsteiner K (1962). The specificity of serological reactions. Dover Publications Inc, New York.
7. Manchester KL (1995). *Louis Pasteur* (1822-1895). Chance and the prepared mind. Trends in biotechnol. **13**, 511-515.
8. Mazana J, Ariño MR (1991) *Charles Robert Richet* and some milestones in the history of allergies (también se reconoce el trabajo de *Paul Portier*). J Investig Allergol Clin Immunol. **1**, 93-100.
9. Raju TN (1998). The Nobel chronicles. 1901: *Emil Adolf von Behring*. Lancet **352**, 75.
10. Silverstein AM (1996). *Paul Ehrlich*: the founding of pediatric immunology. Cell Immunol. **174**, 1-6.
11. Silverstein AM (1999). *Paul Ehrlich* passion: the origins of his receptor immunology. Cell Immunol. **194**, 213-221.