

LXXV ANIVERSARIO DE LA CONCESION DEL PRIMER PREMIO NOBEL DE MEDICINA
AL PROFESOR EMIL VON BEHRING

PRESENTE Y FUTURO DE LOS MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS *

Prof. HANS GERHARD SCHWICK
(de Marburg. Alemania Federal)

Este año se celebra el 75 aniversario de la concesión del primer premio Nobel de Medicina a Emil von Behring.

El descubrimiento de los anticuerpos gracias a Behring, confirmó un impulso decisivo al desarrollo de medicamentos inmunológicos. Aunque este descubrimiento no ha conducido al caballo a la farmacia, como maliciaban los críticos de su tiempo, ha conducido en los decenios siguientes y hasta hoy al desarrollo de una multitud de medicamentos inmunológicos, a los que hoy en día ya no es posible renunciar.

Dentro de los medicamentos inmunológicos se pueden distinguir:

1.º Preparados conteniendo anticuerpos que derivan directamente del descubrimiento de Behring.

2.º Vacunas, cuyos inicios fueron la vacuna antivariólica de Jenner y las vacunas contra el carbunco y la rabia de Pasteur.

3.º Sustancias con actividad inmunorreguladora, grupo que sólo recientemente ha adquirido importancia. Se trata de sustancias que no actúan ni como anticuerpos ni como antígenos, sino que intervienen en el mecanismo de la inmunidad favoreciéndolo o inhibiéndolo.

Permítanme presentarles ahora una perspectiva de los medicamentos inmunológicos existentes y mostrarles ante todo las tendencias evolutivas que pueden deducirse de los resultados obtenidos estos últimos años en la investigación inmunológica.

En el grupo de preparados a base de anticuerpos puede constatarse hoy en día que los anticuerpos heterólogos, procedentes del animal, están perdiendo cada vez más importancia. Prescindiendo de algunas excepciones, como los antiseros contra-veneno de serpientes, la mayor parte de preparados de anticuerpos pueden obtenerse hoy de plasma humano. Gracias a ello,

* Conferencia extraordinaria pronunciada en la Sesión del 1-VI-76.

se evita la sensibilización y la alergia a proteínas extrañas.

Las inmunoglobulinas humanas constituyen la fracción proteica del suero humano de donantes de sangre sanos que contiene anticuerpos. El espectro de anticuerpos contenidos en estos preparados es el resultado de numerosas infecciones bacterianas y víricas, a las que el hombre se expone un día tras otros y que en su mayoría domina gracias a un sistema inmunológico en buen funcionamiento.

Las inmunoglobulinas humanas específicas se obtienen del suero de donantes de sangre inmunizados. Se caracterizan por un nivel de anticuerpos especialmente elevado contra el antígeno empleado para la inmunización. Con la inmunización correspondiente de donantes de sangre voluntarios se ampliará el número de estas hiperinmunoglobulinas en los años próximos.

Los preparados de anticuerpos, es decir, las inmunoglobulinas, se pueden emplear también para suprimir reacciones inmunológicas indeseadas. A este respecto, se han acreditado en la clínica dos preparados: la inmunoglobulina anti-Rh-D y la globulina antilinfocitaria.

Con la inmunoglobulina anti-D es posible atrapar en una fase precoz células Rh-positivas del hijo que llegan a la circulación de una madre Rh-negativa, de modo que en el organismo materno tiene lugar la formación de anticuerpos contra estas células. De esta manera se evita el daño de los hijos que nacen posteriormente.

En el caso de la globulina antilinfo-

citaria, el anticuerpo, que se obtiene por inmunización de caballos con linfocitos humanos, también reacciona con una célula. Reacciona con el linfocito, que pertenece al grupo de células formadoras de anticuerpos, suprimiendo así, por lo menos transitoriamente, la formación de anticuerpos. Este hecho reviste enorme importancia para los trasplantes, cuyo resultado frecuentemente se ve puesto en duda por la formación de anticuerpos contra el trasplante extraño. Se sigue trabajando intensamente en el perfeccionamiento de este principio de una inmunosupresión biológica. Es la posibilidad más específica de suprimir una formación de anticuerpos indeseados. Todas las posibilidades quimioterápicas actualmente disponibles, como la administración de elevadas dosis de corticosteroides o de bloqueadores metabólicos, no solamente influyen sobre las células inmunocompetentes que intervienen directamente en la formación de anticuerpos, sino también sobre otras células corporales, con lo que determinan efectos colaterales indeseados.

Damas y caballeros, es difícil que exista un grupo de proteínas de la sangre humana del que la ciencia en estos diez años últimos se haya ocupado más que de la fracción de las inmunoglobulinas, de la que hoy sabemos que se compone por lo menos de cinco globulinas presentes en cantidades distintas.

De estas cinco inmunoglobulinas se utiliza especialmente, desde el punto de vista profiláctico y terapéutico, la

IgG. Sin embargo, dado que se ha demostrado que la IgA y la IgM contienen anticuerpos que cualitativa y cuantitativamente difieren de los de la IgG, también se han puesto a disposición de la clínica estas dos inmunoglobulinas para indicaciones especiales.

El esclarecimiento de la estructura de la molécula de IgG, fue sin duda alguna una culminación de los trabajos de investigación sobre las inmunoglobulinas por el que en 1972 PORTER y EDELMANN recibieron el premio Nobel.

Como muchas de las grandes moléculas proteicas, la molécula de IgG presenta también varias funciones biológicas, que se hallan relacionadas con determinadas estructuras moleculares. Este hecho nos ha permitido desarrollar, por modificación de la molécula de inmunoglobulina nativa, un preparado de anticuerpos que puede ser aplicado intravenosamente sin efectos secundarios.

Para el futuro, se le presentan al químico dedicado a péptidos, interesantes tareas que pueden tener también consecuencias para el desarrollo de medicamentos, cuando se consiga sintetizar secuencias parciales de esta molécula gigante con determinadas actividades biológicas. En la actualidad, el capítulo de las inmunoglobulinas portadoras de anticuerpos no está, pues, en modo alguno concluido.

Entro ahora en la problemática de las vacunas. Figuran entre los medicamentos más eficaces. Con dosis de antígeno vacunal del orden de menos de

1/1.000 mg de proteína se origina en el organismo la formación de anticuerpos, que en los casos más favorables garantizan por espacio de años una protección contra enfermedades infecciosas. Se han hecho enormes progresos en la lucha contra enfermedades respecto a las que resulta posible practicar vacunaciones eficaces, como la poliomieltitis, el sarampión, la rubeola, el tétanos, la difteria, etc. Todos tenemos todavía reciente el recuerdo de la poliomieltitis: en el período entre 1948 y 1956 se registraron por año un promedio de 4.300 casos de parálisis con 1.000 secuelas permanentes y 400 defunciones. Después de la introducción de la vacuna existen todavía de 20 a 30 casos de enfermedad al año, casi exclusivamente en Alemania a nivel de inmigrantes extranjeros no vacunados.

En cuanto a este hecho, tenemos que intentar aclarar cómo es posible que cantidades tan pequeñas de sustancia, como las que están contenidas en una dosis vacunal, puedan desarrollar una acción tan potente y sostenida. Con los conocimientos actuales podemos partir de que en el organismo se encuentran una multitud de células inmunocompetentes, formadoras de anticuerpos, que ya están programadas para fabricar un anticuerpo determinado. La señal para el comienzo de la producción es el antígeno. Este encaja con su estructura como una llave en determinados receptores que están dispuestos en la superficie de estas células. Con ello se pone en marcha la producción de an-

ticuerpos y al mismo tiempo la división de la célula. Se forman células hijas que fabrican un producto idéntico. Cada célula puede producir solamente una especificidad de anticuerpo.

Pero en el curso de la vida tenemos que exponernos a miles de antígenos y en ocasiones hasta antígenos que no se encuentran en la naturaleza, sino que son productos de nueva síntesis. ¿Podemos tener ya en nosotros las células que estén programadas para producir anticuerpos contra este antígeno? Pensamos que un palacio también se puede abrir con una ganzúa, y en este caso se trampea cabalmente la especificidad del sistema inmunitario, poniendo en marcha el programa de producción, si se me permite decirlo así, de las células inmunocompetentes que forman los anticuerpos, con un antígeno, que en su estructura corresponde sólo en parte a la llave original. Después de este paseo por los fundamentos de la formación de anticuerpos, volvamos a los distintos grupos de vacunas.

¿Qué puede esperarse de los perfeccionamientos y nuevos desarrollos en el campo de las vacunas bacterianas y víricas? Los trabajos para el perfeccionamiento de las vacunas existentes se refieren, entre otras cosas, al desarrollo de nuevas formas de aplicación, pretendiéndose, por su más simple aplicación, la vacunación oral o nasal. Es un problema que atañe ante todo a la investigación galénica y que ya se ha resuelto en medicina veterinaria, como ven ustedes aquí en el ejemplo de la

inmunización de una nutria con una vacuna aerosol contra el moquillo.

Resulta necesaria la introducción de perfeccionamientos en algunas vacunas que provocan una inmunidad demasiado corta. Entre ellas figura, por ejemplo, la vacuna anticolérica, que en sus cualidades actuales confiere una protección de solamente unos seis meses. Cabe esperar que pronto se disponga de una vacuna de acción más prolongada.

Las vacunas están afectadas por cierto riesgo de alergia, ante todo si se aplican repetidamente. Esto es natural, ya que los componentes de una vacuna, los antígenos, son extraños al organismo y dan motivo para que el organismo forme anticuerpos. En cierta medida se forman también anticuerpos no deseados, que provocan síntomas alérgicos. Por este motivo hay que esforzarse en disponer en una vacuna de la menor cantidad de antígenos de «lastre» posible. Hay antígenos, como por ejemplo, los antígenos vacunales contra la difteria y el tétanos, que son proteínas muy complejas, de molécula muy grande, contra las que se forman una multitud de anticuerpos. Solamente uno de ellos es el antígeno propiamente protector. Por este motivo, se intenta llegar por empujamiento químico del antígeno vacunal a una formación orientada y limitada de anticuerpos y con ello a una vacuna mejor tolerada. En algunas vacunas antivíricas, como por ejemplo, las vacunas contra el sarampión y la gripe, este principio ya ha sido hecho realidad. En este caso los

virus han sido disociados con medidas apropiadas y se emplean solamente para la fabricación de vacuna las fracciones que contienen el antígeno protector.

Pueden también esperarse en el futuro nuevas vacunas bacterianas, como, por ejemplo, contra *Pseudomonas* y eventualmente contra enfermedades reumáticas y contra la caries.

Los factores que pueden conducir a la caries y las posibilidades inmunológicas de la profilaxis están representadas de manera simplificada en esta figura. Un enzima, la glucosiltransferasa, que es formado por bacterias que todos nosotros tenemos en la cavidad bucal, provoca la formación de placas dentales a base de azúcares de peso molecular elevado. Las bacterias incluidas en estas placas producen ácido láctico, que destruye la pared dentaria. Esto puede ser evitado, por lo menos ya a nivel de experimentación animal, por inmunización con los correspondientes antígenos enzimáticos.

En cuanto a nuevos desarrollos de vacunas virológicas voy a referirme solamente a dos, que hoy figuran en el centro de amplios trabajos de investigación. Son las vacunas contra la hepatitis A y B, cuya actividad se ensaya en parte, ya en primates.

Un campo que hasta hace pocos años estaba cerrado al desarrollo de vacunas, es el de las enfermedades parasitarias. Sobre todo en los países del tercer mundo, se presentaban con mucha más frecuencia que todas las enfermedades infecciosas provocadas por virus y bacterias.

Bajo el impulso de los progresos logrados en el campo de la inmunología y de las nuevas posibilidades técnicas que permiten un cultivo en masa de agentes de enfermedades parasitarias, se han emprendido en diferentes institutos los pertinentes trabajos para el desarrollo de vacunas. Nosotros mismos nos hemos ocupado especialmente del caso de la enfermedad de Chagas en Sudamérica. Se ha logrado desarrollar una vacuna que ha demostrado ser eficaz en la experimentación animal.

Antes de pasar a las vacunas antitumorales o las posibles vacunas antitumorales, es preciso que nos ocupemos un poco más de los fundamentos de la inmunología.

En su conferencia pronunciada en Estocolmo en 1901 con ocasión de su premio Nobel, Emil von Behring calificó a la seroterapia, es decir, la terapéutica con anticuerpos, de terapéutica humoral. También hoy hablamos de anticuerpos humorales o de inmunidad humoral, cuando queremos referirnos a las inmunoglobulinas demostrables en el suero o a la inmunidad causada por ellas. La acción de la mayor parte de vacunas hasta ahora discutida se basa en realidad en el aumento de la inmunidad humoral.

Ya en tiempo de Emil von Behring, había demostrado ELIA METSCHNIKOFF que además de esta inmunidad humoral existía una inmunidad celular. De acuerdo con nuestros conocimientos actuales, desempeña un papel esencial, entre otros fármacos, en la

inmunología de los transplantes y tumores.

Con la diferenciación de las células inmunocompetentes en células T, que son más responsables de la inmunidad celular, y células B, que lo son de la inmunidad humoral, nuestros conocimientos sobre las relaciones celulares de la inmunidad han alcanzado un estadio muy decisivo. Con un antígeno se pueden estimular a las células B y T en lo que respecta a su producción de anticuerpos. Las células B producen anticuerpos, anticuerpos humorales, que pueden ponerse de manifiesto en el suero. Las células T desarrollan anticuerpos específicos en sus membranas celulares, que luego entran en combate localmente y a nivel de la célula entera con los antígenos extraños o en el caso de tumores y transplantes con las células extrañas. Esto es lo que entendemos por inmunidad celular y a las células que se forman después de un estímulo antigénico de las células T se les llama células Killer.

Hoy sabemos además que estas dos clases de células intercambian informaciones específicas que conducen a una formación reforzada de anticuerpos. Sin embargo, todavía se desconoce el fundamento sustancial de estas informaciones.

Consideremos ahora la posibilidad de inmunización contra tumores. Hoy sabemos que hay antígenos tumorales que difieren de los componentes de las células normales y que, por lo menos en la experimentación animal, los anticuerpos o inmunocélulas específi-

cas contra estos antígenos tumorales pueden impedir la formación de tumores. Voy a presentarles un ejemplo de nuestro propio trabajo de investigación en este campo.

Determinadas células tumorales, como las del carcinoma de mama, se revisten de una capa de carbohidratos (ácido neuramínico) haciendo así imposible al organismo reconocer el antígeno tumoral y formar anticuerpos contra el mismo. Si se desenmascara a las células, despojándolas de esta capa de carbohidratos que tienen las células tumorales, con un enzima, la neuraminidasa, se liberan los antígenos tumorales, que son destruidos por anticuerpos. En el modelo del carcinoma de mama espontáneo del perro hemos logrado con este tratamiento una tasa de resultados de casi el 90 %.

Los denominados oncornavirus de tipo C son la causa de numerosos tumores que aparecen en animales. Hasta ahora todavía no se han podido demostrar en el hombre. Pero en el tumor humano se han encontrado proteínas celulares que son iguales a las que se forman por los oncornavirus de tipo C y que llegan a estar emparentadas inmunológicamente con ellas. El empleo de vacunas con virus tumorales atenuados tropieza con limitaciones de orden ético, ya que actualmente nadie puede prever los peligros que representan restos de ácidos nucleicos infecciosos contenidos en estas vacunas, y por ello convendría efectuar ensayos de vacunación con estas proteínas inducidas por virus, y efectivamente en la experimentación animal

ya se ha obtenido éxito con ellas. Quisiera concluir este asunto con una cita del profesor SCHÄFER, del Instituto Max Planck para investigación sobre virus de Tübingen, a la que me adhiero plenamente, cuando dice: «Si no todo engaña, un día podría ser posible emplear, junto al bisturí, las radiaciones y la química, la inmunoprofilaxis e inmunoterapia de acción muy específica por lo menos en determinadas enfermedades tumorales.»

¿Dispondremos algún día de vacunas sintéticas y qué ventajas ofrecerían tales vacunas? Ya les he dicho que se escinde el antígeno macromolecular para hacerlo más tolerable. En el caso del antígeno tetánico y diftérico hemos obtenido fragmentos que representan solamente de un tercio a una cuarta parte de la molécula original y que, empleados como antígenos vacunales, confieren protección contra la difteria y el tétanos. El fragmento más reducido posee un peso molecular de 26.000. Con ello entramos en campos que son accesibles a un análisis de la secuencia de aminoácidos y pronto sabremos las estructuras que son decisivas para la acción protectora. Esta es una premisa importante para el químico de péptidos, cuando quiera ocuparse de la síntesis de antígenos. Recientemente tenemos un ejemplo muy bonito para la síntesis de un antígeno.

RUTH ARNON y MICHAEL SELA, del Instituto Weizmann, han sintetizado una parte de la estructura de la lisozima de gallina, la llamada región «loop» (asa). Luego han unido este

péptido sintético de modo covalente a un portador (poli-DL-alanina o poli-L-prolina), y han procedido a la inmunización. Han obtenido así anticuerpos que reaccionan con la molécula entera de lisozima. Pienso, y este ejemplo lo demuestra bien, en las posibilidades que tiene la síntesis de antígenos vacunales.

Sus ventajas son, la de ser un antígeno mejor definido, lo cual excluye una formación indeseada de anticuerpos contra otros elementos estructurales de la molécula, conducente a reacciones secundarias del tipo alergias. Sin embargo, también es concebible que se consiga desarrollar vacunas sintéticas que confieran una protección global contra la totalidad de grupos de agentes causales. En la naturaleza existen los llamados antígenos comunes. Los anticuerpos contra estos antígenos tienen una acción captadora sobre una multitud de antígenos. Evidentemente, tales antígenos comunes podrían reaccionar con los receptores de diferentes células formadoras de anticuerpos, dando lugar a la formación de anticuerpos. Es perfectamente posible que un día sea sintetizado este antígeno.

El tercer grupo de medicamentos inmunológicos, las llamadas sustancias con acción inmunorreguladora, abarca sustancias activas que no actúan directamente como antígenos o anticuerpos, pero que pueden reforzar la formación de anticuerpos contra antígenos. Son los llamados coadyuvantes que desde hace mucho se añaden a la mayor parte de vacunas, principalmen-

te en forma de fosfato o hidróxido de aluminio. Estos últimos años también se han realizado experiencias para estimular las defensas orgánicas inmunitarias mediante la administración única de coadyuvantes. En este caso se habla de sustancias inmunopotenciadoras. Esto se aplica especialmente a enfermedades tumorales, en las que se ha empleado experimentalmente el BCG, en forma de bacilos tuberculosos bovinos o sus extractos, para aumentar las defensas orgánicas inmunitarias.

Se puede suponer que una parte de estos coadyuvantes o inmunostimulantes estimula directamente a las células inmunocompetentes T o B. En realidad, las sustancias especialmente activas tienen en común el ser activas en superficie, es decir, pueden producir modificaciones en la superficie de las células. Otros coadyuvantes, como el fosfato o el hidróxido aluminico, activan los macrófagos o fagocitos e incluyen los antígenos.

Actualmente se trabaja intensamente en el campo de la investigación de la inmunostimulación. Las dificultades consisten en que muchas de las sustancias con actividad de superficie son tóxicas para numerosas células.

Las células que intervienen en la formación de anticuerpos, después del contacto con antígenos específicos producen todavía un conjunto de otras sustancias que son importantes en el mecanismo de defensa de nuestro organismo contra enfermedades infecciosas y posiblemente también contra el cáncer, y que refuerzan la acción de

los anticuerpos. Se trata en su mayoría de sustancias de bajo peso molecular (de 8 a 20.000), cuyo aislamiento y posible aplicación clínica es actualmente asimismo objeto de trabajos intensivos. El factor de transferencia y el interferón son dos de estas sustancias, de entre el gran número de las hasta ahora demostradas, sobre las que quisiera hacer aquí mención brevemente. El factor de transferencia es un polipéptido de bajo peso molecular, con el que se consigue transmitir la inmunidad celular. Este factor no se halla todavía muy bien caracterizado desde el punto de vista físico-químico y todavía no se dispone de métodos analíticos seguros para su determinación exacta. En cambio, actualmente se sabe mucho más acerca del interferón, que puede neutralizar a virus. La importancia de los preparados de interferón procedentes de células humanas radica en el tratamiento de enfermedades víricas y determinadas afecciones tumorales para las que se supone una génesis vírica. En distintos laboratorios ya se pueden fabricar hoy cantidades limitadas de interferón para ensayos clínicos, pero antes de una producción a gran escala deben superarse todavía las considerables dificultades técnicas que existen para el cultivo de células humanas apropiadas.

Finalmente, entre las sustancias inmunorreguladoras, podría mencionarse todavía el sistema del complemento.

Se trata de un conjunto de distintas proteínas demostrables en el suero, que en su mayor parte tienen un carácter enzimático o preenzimático y que pue-

den activarse, entre otras cosas, por una reacción antígeno-anticuerpo. Hoy ya son perfectamente conocidos los parámetros físico-químicos de los distintos factores del complemento. Los anticuerpos contra las células, por ejemplo, células tumorales, pero también los dirigidos contra bacterias, en general solamente pueden lisis las células cuando se añade complemento. Respecto a este sistema, también existen para el futuro interesantes indicios en los que basar el desarrollo de medicamentos.

Permítanme, señoras y caballeros, que para acabar les hable de los recientes trabajos de desarrollo, que posiblemente tengan extraordinaria importancia para el tratamiento de enfermedades que estén provocadas o favorecidas por un fallo de la defensa inmunológica. La investigación intensiva sobre las células inmunocompetentes T y B ha conducido al descubrimiento de factores tímicos, que presentan naturaleza polipeptídica y son esenciales para la maduración de células T.

Actualmente existen varios grupos de trabajo que están investigando estas hormonas del timo. Una de ellas, la timosina, ya ha podido ser determinada en la sangre por medio de un

radioinmunoanálisis. Se ha demostrado que su contenido en sangre disminuye a medida que avanza la edad, paralelamente al empequeñecimiento de la glándula tímica. Como es sabido, en la vejez aumentan las enfermedades que dependen de una carencia de inmunidad celular, es decir, dependiente de las células T o células del timo. Las investigaciones realizadas hasta ahora en el animal de experimentación han demostrado, efectivamente, que los factores tímicos solubles pueden reemplazar a las células T, compensando una inmunidad celular perturbada.

Señoras y caballeros, solamente he podido mostrarles algunas tendencias del futuro desarrollo de medicamentos inmunológicos. Han quedado sin mencionar campos tan interesantes como la investigación sobre alergias, enfermedades por autoinmunidad y la vejez. Pero espero haberles transmitido la impresión de que con los conocimientos actuales acerca del sistema inmunitario existen esperanzas justificadas de que el desarrollo de medicamentos inmunológicos, que a comienzos de este siglo recibió un impulso tan considerable gracias a Emil von BEHRING, conducirá en el porvenir a la obtención de resultados interesantes.