

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE VALENCIA

**DESARROLLO DE LA RESPUESTA
INMUNE ESPECIFICA**

DISCURSO DE RECEPCION
DEL ACADEMICO ELECTO

Dr. D. JOAQUIN COLOMER SALA

DISCURSO DE CONTESTACION
DEL ACADEMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Dr. D. BENJAMIN NARBONA ARNAU

LEIDOS EL DIA 29 DE ABRIL DE 1975



VALENCIA

DISCURSO DE RECEPCION
DEL ACADEMICO ELECTO
DR. D. JOAQUIN COLOMER SALA

Excelentísimo Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina de Valencia.
Ilustrísimos Sres. Académicos.
Señoras y Señores:

En el acto en que se va a consumir mi ingreso como Académico numerario de esta Real Academia de Medicina, quiero expresar mi agradecimiento a quienes hicieron posible este honroso nombramiento. Agradezco a los Académicos, Ilmos Sres Carbonell Antolí, Espinós Gisbert y Narbona Arrau, por mi propuesta a la Real Academia; a todos los que confiando en mis condiciones apoyaron esta propuesta, y extendiendo mi agradecimiento a los que, creyendo en los indudables méritos de un compañero, me aceptan ahora entre ellos. Muy agradecido a las orientaciones y ayudas del Excmo. Sr. Presidente en mis primeras actuaciones dentro de la Real Academia, extensivas al personal de la misma. Agradezco a todos los presentes el honor que me hacen al acompañarme, movidos por su afecto. Agradecido al Ilmo. Sr. Benjamín Narbona, el amigo constante desde la edad estudiantil y quien obligado moralmente ha respondido con el esfuerzo de su contestación a mi discurso de recepción.

Tiene establecido esta Real Academia de Medicina un sistema sucesorio, con lo cual cada recepción supone el triste recuerdo de quien fue el antecesor. En mi situación voy a encontrar anticipadamente muchas dificultades para establecer la semejanza del Académico Ilmo. Sr. Tomás Sala Sánchez por diversos e importantes motivos personales. Tengo la considerable ventaja de estar casi seguro de que me perdonarán mis debilidades, en cuanto el Ilmo. Sr. Tomás Sala era una persona que alcanzaba la tan repetida pero raras veces conseguida, unanimidad en el afecto de sus compañeros y de todos quienes le trataban a nivel profesional o de simple amistad.

Este rasgo de su afectuosa personalidad empieza a definir ésta, que yo voy a recordar sin descubrir mucho de él, porque era fundamentalmente un hombre sin complicaciones. No hay duda de que vocacionalmente se encontró, dentro de la Medicina y especialmente en la Pediatría, completamente satisfecho y si el ambiente ejemplar del ejercicio médico rural de su padre pudo ser el punto de arranque de una dedicación, podemos afirmar que ésta encontró un terreno adecuado, y el calificativo de vocación médica puede ser usado correctamente en esta ocasión.

Muy pronto, en su orientación de licenciado, surge la vocación universitaria que emprende, como a marchas forzadas, y tras su período formativo en Francia y Alemania y su Doctorado, gana la plaza de Profesor Auxiliar de la Facultad de Medicina de Madrid, y a continuación, la Cátedra de Pediatría de Cádiz, constituyendo este triunfo una revelación para quienes no habían tenido oportunidad de conocerlo, y una confirmación para quienes habían seguido los progresos de aquel joven profesor de veintiocho años de edad. En Cádiz y en su Facultad de Medicina, transcurren muchos años de la vida universitaria y profesional del Ilmo. Sr. Tomás Sala, conservando viva su vocación universitaria a pesar de la lucha constante por conseguir mejores medios para la docencia y la investigación, esa triste letanía de nuestra Universidad, que ya se empezaba a recitar hace más de treinta años y que a él siempre le acompañó. Porque dentro de su dedicación universitaria, sin ser político por definición, siempre fue elegido para regir a sus sucesivas Facultades de Medicina en su cargo de Decano, y así lo fue de las de Cádiz, hasta que se trasladó a Sevilla y allí fue elegido, al poco tiempo de incorporarse, como también sucedió cuando llegó al claustro de esta Facultad de Medicina. Sus condiciones de compañero sin enemigos, su dedicación y su entusiasmo le llevaban al cargo y a las reelecciones, y cuando hablo de entusiasmo no hablo de apetencia por el cargo que no buscaba, sino por su creencia en una mejoría sustancial y próxima de todos los problemas de sus Facultades, como se lo hacían ver los que siendo políticos profesionales ni dicen lo que sienten, ni hacen lo que dicen, ni sienten lo que hacen, exactamente su antítesis.

Su tercera vocación fue, sin duda, su valencianía. Es suficientemente conocida de todos para que yo haga insistencia en ella, y todos eran conocedores de su anhelo por llegar a vivir permanentemente en Valencia y por ocupar su Cátedra de Pediatría: todos los que vivimos muchos años en su intimidad sabíamos la dirección de sus pensamientos para aquel futuro que pudo ver cumplido el año 1958.

En 1966 fue recibido como Académico Numerario de esta Real Academia de Medicina al leer su discurso de ingreso "Los estados de desnutrición en la infancia".

Esta es una semblanza, sin brillo oratorio pero llena de intimidad, de mi antecesor, que fue, además, mi querido familiar y mi Maestro; ejemplo para mí, y creo que para todos, de valencianía, de vocación pediátrica y de amor a la Universidad, por la que dio gran parte de su vida y en la que, al contemplar un triste espectáculo, hace siete años, insólito dentro de su Facultad de Medicina, y ante la falta de colaboración extra-académica, cuando intentaba solucionarlo, quedó orgánicamente lesionado, pero conservando hasta su ejemplar final sus tres facetas vocacionales.

He elegido para mi recepción el tema que bajo el título "Desarrollo del sistema inmune específico", recoge la situación actual de esta materia que fue objeto de mi dedicación desde otros ángulos (Colomer, J., y otros, 1963, 1967, 1970, 1972, 1973). Al estudiar ahora el período

de la vida donde se van a originar las diferentes series celulares y donde van a comenzar las diferenciaciones que les conduzcan a ser protagonistas del complejo acto de la respuesta inmune, nos acercamos al conocimiento básico de la Inmunología, necesario para la comprensión de la correcta fisiología inmunitaria y de la patogenia de los, cada vez más numerosos síndromes clínicos, tanto por deficiencia congénita o adquirida de alguno de los elementos que intervienen en la respuesta inmune, como por respuesta inadecuada a la misión que tienen encomendada dentro de la misma.

DESARROLLO DE LA RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA

Biología de la respuesta inmune

"La respuesta inmune sirve en los individuos normales para prevenir la proliferación y el establecimiento de poblaciones exógenas o endógenas capaces de dañar al huésped" (Hong y Amman, 1973). Recuerdan estos autores que tanto el reconocimiento del agresor como la respuesta defensiva deben plantearse y resolverse en tiempo adecuado, lo más rápido posible, para evitar que progrese la acción patógena. Teniendo en cuenta que la respuesta tiene un carácter destructivo y se conseguirá a través de una reacción tisular, debe esperarse que ésta no sea desproporcionada, ni causa de alteraciones morfológicas o funcionales de los órganos o sistemas donde se produce este fenómeno inmunológico defensivo.

Conocemos mucho sobre la respuesta inmune a nivel de su fisiología y sobre los estados patológicos que se originan por sus alteraciones. La validez de esta afirmación se acentúa cuando valoramos el progreso producido en los últimos diez años, que han supuesto una transformación muy importante en los conceptos.

La aplicación de los conceptos surgidos de la filogenia, cuando ésta ha permitido por la repetición de los resultados experimentales, conclusiones una validez de conocimiento biológico básico, sobre todo las experiencias en mamíferos, han supuesto un gran avance en la fisiología inmunitaria. Con la gran ventaja de poder aplicar el conocimiento de una estructura presente en las aves (Bursa) a la línea de experimentación, cuando todavía no se ha podido localizar en el hombre ni en los mamíferos.

Por encima de todas las ventajas, el gran valor de la filogenia es el de permitir la reproducción del experimento cuantas veces se considere necesario para la aceptación de sus conclusiones.

Otra gran fuente de conocimientos en la fisiología de la respuesta inmune ha supuesto el estudio de su ontogenia. Este desarrollo en la especie humana, que comienza en la etapa embrionaria, sigue durante la vida fetal y va a proseguir durante los primeros meses de la vida extrauterina, constituye nuestro trabajo de revisión, y sus enseñanzas son básicas por varios motivos. Veremos más tarde cómo se conocen

con cierta precisión los momentos del desarrollo intrauterino en que aparecen las líneas celulares origen, los tejidos donde se van a diferenciar y los reservorios de las líneas celulares comprometidas.

En estos momentos y, en líneas generales, la respuesta inmune se puede considerar de la siguiente forma. Hay dos grandes tipos de respuestas, una la que se consigue a través de la síntesis de moléculas de inmunoglobulina y que se denomina Inmunidad mediada por anticuerpos, y el segundo tipo es la que se produce por la acción de las células intactas (pequeños linfocitos) y denominada como Inmunidad mediada por células.

La inmunidad mediada por anticuerpos consigue primeramente una protección ante ciertas infecciones bacterianas (neumocócica, estreptocócica y estafilocócica) y puede prevenir la infectividad inicial de algunos virus. La inmunidad mediada por células previene una situación defensiva ante algunas enfermedades infecciosas, que se puede considerar representada por la tuberculosis; evita la extensión de la vacuna de la varicela y de las infecciones micóticas, actúa en el rechazo al homoinjerto, en la alergia retardada, en el singular fenómeno de la reacción adversa del injerto contra su huésped y en la inmunidad tumoral.

El estudio de la respuesta inmune a través de su desarrollo, desde las primeras etapas de la vida, encierra la ventaja de poder establecer en cada momento cuáles son los parámetros de su situación fisiológica, así como cuáles pueden ser las consecuencias inducidas por una alteración en cualquiera de las etapas de este desarrollo, con modelos que proporcionan la patología humana o que podemos conseguir de la experimentación animal.

Continúa siendo un tema polémico el concepto de madurez o inmadurez inmunológica del recién nacido humano, y por esto creemos aconsejable dividir el desarrollo de la inmunidad en dos grandes etapas, la correspondiente al período de vida intrauterina y, en segundo lugar, la maduración que va a suceder después del nacimiento, creyendo que las circunstancias ambientales y la dependencia materna establecen unos condicionamientos a la respuesta inmune que marcan las más notables diferencias entre ambas etapas. Adelantemos ya que una de nuestras intenciones es combatir el concepto de "nulidad inmunológica del recién nacido" y adherimos al criterio de que "el sistema inmunitario del recién nacido normal está completo desde el punto de vista cualitativo, y sólo le falta experiencia antigénica" (Cooper, 1974).

DESARROLLO DEL SISTEMA INMUNE DURANTE

LA VIDA INTRAUTERINA

Inmunidad celular

Aceptando que la respuesta inmune recae en la interacción de varios sistemas celulares (linfocitos T y B y macrófagos) con funciones comunes en ocasiones, con acciones específicas e independientes en otros,

creemos más aceptable la exposición cronológica que cualquier dudosa situación de rango funcional.

El conocimiento embriológico demuestra la presencia de los esbozos celulares del hígado en el embrión de 3 semanas, y a las 4 semanas aparece el saco embrionario como una vesícula. En esta cuarta semana del desarrollo embrionario han demostrado Gitlin y Biazucci (1969) la síntesis hepática de muchas proteínas plasmáticas = prealbumina, albúmina, alfa-fetoproteína, alfa-1-antitripsina, orosomucoide, alfa-2-macroglobulina, C₁ inhibidor de la esterasa, Beta-1C, Beta-lipoproteína, hemopexina y transferina. Entre las 4⁵-5⁵ semanas se demuestra la síntesis hepática de ceruloplasmina, y una semana después, la del fibrinógeno. A las 5⁵ semanas comienza la síntesis proteica por el saco embrionario, con una tendencia a igualarse rápidamente, en su actividad sintética, con el hígado, a excepción de la síntesis de albúmina, reservada al hígado. Pronto desciende la síntesis proteica en el saco embrionario, que regresa anatómicamente, y a las 8⁵ semanas es menor la síntesis que a las 5⁵ semanas.

La aportación de Matsumura y cols. al XII Congreso Internacional de Pediatría, Méjico, 1968, informa de sus experiencias y de la presencia de células linfoides en los nódulos linfáticos mesentéricos a las ocho semanas de gestación, a las nueve semanas encuentra linfocitos en el timo, y a las diez semanas de gestación demuestra la presencia ocasional de muy pequeño número de linfocitos en sangre periférica.

Ratifican estos hallazgos las ideas aceptadas de la presencia en el saco embrionario de las células precursoras de los linfocitos T y B, así como de los otros elementos formes de la sangre, las pluripotenciales células hamatopoyéticas, conocidas tradicionalmente como "stem cells" o "células origen" (Ford, 1966; Moore y Owen, 1967). Durante las primeras semanas de la embriogénesis se va produciendo la colonización por las "stem cells" de todos los órganos donde se va a mantener la hematopoyesis durante la vida intrauterina, en primer lugar el hígado, a continuación el bazo y, por último, la médula ósea, siendo, sin embargo, en este tejido donde se van a mantener durante el resto de la vida. La pluripotencialidad de estas células origen está demostrada por su capacidad de diferenciarse hacia las líneas eritroides y megacariocíticas, como lo confirman en la clínica las situaciones aplásicas y las leucosis en las que se encuentran afectas. No está suficientemente claro si desde su origen de la "stem cells", la célula precursora linfóide está diferenciada hacia la línea de linfocitos T o B, previamente al compromiso que adquieren las células linfoides después de su permanencia en el timo o en las estructuras linfopiteliales del intestino (equivalentes al sistema bursal de las aves).

Cuando se cumple la octava semana de gestación se ha conseguido el desarrollo del timo al producirse el revestimiento epitelial de la tercera y cuarta bolsas faríngeas y la emigración caudal de estos tejidos hasta situarse en su habitual localización del mediastino anterior. Ha sido necesario recurrir a la filogenia para conocer algunos aspectos de la

adquisición de inmunocompetencia tipo linfocito T por las células nacidas de la "stem cells". La mayor ayuda reside en la determinación de los marcadores aloantigénicos de membrana.

Según Metcalf (1966), la linfopoyesis es muy activa en las áreas corticales de los lóbulos tímicos durante estas etapas de la vida, y calcula el tiempo generacional medio entre 6 a 8 horas. Sin una razón conocida, muchos de estos linfocitos maduros mueren aparentemente en estas áreas corticales. Hay un movimiento durante la situación madurativa desde la corteza a la médula tímica, y Raff y Cantor (1971) han podido demostrar que las células más maduras en esta localización medular son las más resistentes a la acción lítica de los corticoesteroides y las más activas como mediadores celulares de la reacción inmune.

Plantear Ford y Gowans (1969) (citados por Lawton y Cooper, 1973) el movimiento de la población linfocitaria después de su compromiso tímico, de tal manera que estas células tímicas emigran a la circulación desde la médula cuando han madurado para, posteriormente, dejar la corriente sanguínea por las vénulas postcapilares en los tejidos linfoides periféricos, tales como el bazo y los nódulos linfáticos. Se acepta la existencia de unas áreas específicas tímico-dependientes donde van a residir estas células, el paracórtex de los nódulos linfáticos periféricos y las áreas que rodean a las arterias penicilares del bazo. Después de un período de estancia, algunas de estas células entran a los linfáticos para volver a la circulación a través del conducto torácico. Pocas células T maduras vuelven a su lugar de nacimiento en el timo.

Uno de los hechos difícilmente explicados ha sido, durante años, el de una tardía instauración de inmunodeficiencia en los individuos timectomizados. Una de las explicaciones podría ser la de aceptar una larga vida, quizá superior a los 10 años, a las células T circulantes.

Todavía se desconoce mucho sobre la naturaleza de los receptores antígenos de las células T y supone un terreno especulativo los fenómenos que a nivel molecular van a conceder la diferenciación a la serie linfocítica timo-dependiente con la adquisición de los receptores antígenos específicos en esta etapa de linfopoyesis tímica.

Tampoco se conoce totalmente la posible diferenciación en dos poblaciones de linfocitos T, que parecen existir, por lo menos funcionalmente, en la edad adulta.

Difícil de situar en esta etapa de desarrollo fetal la función secretora tímica que conducirá a la presencia humoral de las sustancias que actúan como nutrientes de las células T en la periferia y que parecen ser necesarias para la total expresión funcional de las células T. En brillantes experiencias animales se ha conseguido demostrar esta acción mediante la implantación de homogeneizado tímico en cámara a un animal timectomizado (Osaba y Miller, 1963), experiencias que les han hecho preguntarse a White y Goldstein (1969), citados por Lawton y Cooper (1973), si no sería conveniente reconsiderar con nuevos datos un viejo problema, el de aceptar al timo como una glándula endocrina.

Como reconoce Miller (1973), resulta difícil comprobar la capacidad funcional de los linfocitos T durante la vida fetal. Hay datos de experiencia animal demostrativos de una capacidad de rechazo de homoinjertos, algunos tan precozmente como el feto de la oveja, que puede hacerlo a mitad de gestación, y por el mismo tiempo lo hace la cría de la mona. Parece que estos rechazos pueden ser considerados dentro de la respuesta inmune, aunque es sabida la necesaria presencia de una reacción inflamatoria.

El dato más significativo de la presencia de una respuesta inmune en las edades fetales precoces, en la especie humana, lo aportan Desai y Cregger (1963), demostrando que durante una gestación normal, los leucocitos maternos son capaces de acceder a la circulación fetal y entre ellos hay linfocitos inmunocompetentes que sería de esperar creasen una situación semejante a la de "injerto contra huésped" si encontrasen unas condiciones de viabilidad y proliferación favorables. Si esto no ocurre durante una gestación normal es debido probablemente a la existencia de una competencia en la respuesta inmune del feto. La demostración de este supuesto la constituye el caso publicado por Kadowaki y cols. (1965), en la que observa una evolución postnatal muy desfavorable, que recuerda a la reacción del injerto contra el huésped y le conduce a la muerte, estando afecto de una displasia tímica y que siendo macho tiene en su población circulante linfocitaria un quimerismo XX/XY, sugiriendo que los linfocitos maternos habían creado una respuesta inmunológica adversa contra este feto inmunológicamente incompetente. Habrá que aceptar el riesgo de que las transfusiones intrauterinas en el tratamiento de la incompatibilidad Rh recibidas por fetos con incompetencia de su inmunidad celular pueden producir una grave reacción de "injerto contra huésped". Es un riesgo estadístico, demostrado en una ocasión (Naiman y cols., 1969) y que no debe repetirse en otras circunstancias, porque aceptamos que la inmunidad celular está desarrollada en el feto de 27 semanas, momento en el que se practican las transfusiones intrauterinas. Hay una amplia casuística de evoluciones, en fetos con incompetencia inmunológica, hacia la reacción del injerto contra el huésped (Miller, 1968).

La demostración sobre el momento en que se puede considerar presente una inmunidad en el feto comienza con el estudio de Yakovac (1963) que puede establecer un examen morfológico del timo de un feto macho de 14 semanas, hermano de dos fetos machos muertos anteriormente por displasia tímica. Las características histológicas de fetos de la misma edad gestacional e inmunológicamente normales, permite aceptar que el desarrollo del sistema celular inmune comienza durante el primer trimestre de vida intrauterina.

En el mismo sentido que estos conocimientos morfológicos están los trabajos de Kay y cols. (1966), que llegan a obtener respuestas de estimulación mitogénica con fitohemaglutinina en linfocitos procedentes de fetos de 17 semanas de gestación, lo que también les hace situar la posibilidad de una respuesta inmune en las células T del feto hacia el final de su primer trimestre. Como brillante experiencia ratificadora se puede considerar la de Walknowska y cols. (1969), que encuentran a las 14 semanas de gestación una respuesta a la fitohemaglutinina en células circulantes

maternas con cariotipo 46,XY y, por tanto, presumiblemente fetales.

Inmunidad humoral del feto

Hay que establecer un concepto inicial respecto de la inmunidad humoral del feto y es el de que resulta difícil su valoración en tanto que en condiciones fisiológicas el feto, durante su estancia intrauterina, carece de estímulos antígenicos. Otro factor a considerar es el de las dificultades técnicas en la cuantificación de los niveles tan bajos de inmunoglobulinas en estas edades. Por último, las posibilidades de expresión sintética en las inmunoglobulinas IgG, están mediatizadas por la transmisión materna a través de la placenta y el nivel de las mismas en el feto.

Distinguendo entre presencia de inmunoglobulinas y demostrada capacidad del embrión o feto para su síntesis hay que consignar cronológicamente que la primera noticia corresponde a la presencia de IgG en el suero de un embrión humano a los 38 días de gestación (Gitlin y Blasucci, 1969, citado por Gitlin, 1971). Entre este día 38 y la 16 semana de gestación, el nivel sérico de IgG del feto se mantiene entre el 5-8 % del nivel sérico del adulto. Se ha podido demostrar que la placenta humana, entre el 3-4.º mes de gestación, permite transferir IgG de la madre al feto, al igual que lo hace con la albúmina (Dancis y cols., 1961).

Síntesis de muy pequeñas cantidades de IGM han podido ser demostradas en el bazo de embrión de 10.5 semanas de gestación (Gitlin y Blasucci, 1969). Se ha demostrado por los autores antes citados la más precoz síntesis de IgG a las 12 semanas de gestación en cultivos de tubo gastrointestinal junto a nódulos linfáticos mesentéricos y en cultivos de hígado, no pudiéndose cultivar en este feto el bazo. Se pueden considerar muy precoces estas demostraciones de síntesis, teniendo en cuenta que la presencia de linfocitos en nódulos linfáticos mesentéricos y timo, casi coincide con las 10.5 semanas en que se ha demostrado la síntesis de IGM y la situación esplénica de los linfocitos se consideraba como escasa o ausente a la edad gestacional de 12 semanas cuando se ha demostrado la síntesis de IgG. Ni aun en la etapa fetal más avanzada se ha podido comprobar la síntesis de cantidades detectables de IGA (Gitlin y Blasucci, 1969).

Volviendo a considerar los niveles séricos presentes en el feto de IgG y su procedencia, se puede observar cómo a partir de la 17 semana de gestación y hasta la semana 22 se va a producir una elevación progresiva hasta llegar a alcanzar los correspondientes al 10-20 % de los niveles del adulto. Este pequeño aumento puede ser atribuido a una síntesis fetal de IgG o a un aumento de la permeabilidad placentaria a la IgG o a ambas causas. Después de la 22 semana de gestación, los niveles de la IgG en el suero del feto van a experimentar un rápido ascenso que le va a conducir hasta alcanzar a las 26 semanas de gestación unos niveles similares a los maternos y los va a mantener hasta el nacimiento (Gitlin y Blasucci, 1969, Ewerbeck y Levens, 1950, citados por Gitlin, 1971). Esta rápida elevación es atribuida a un brusco cambio en la permeabilidad placentaria, en cuanto que el feto a término sintetiza sólo una pequeña fracción en relación a la síntesis de las edades adultas.

Los valiosos estudios experimentales de Gitlin y Kock, 1968, han permitido plantear teorías sobre los mecanismos de transporte materno-fetal de IgG a través de la placenta. Admiten estos autores la existencia de dos mecanismos de transporte, un mecanismo de primer orden, establecido sobre un sistema de difusión y por una alta selectividad placentaria a la permeabilidad de la IgG, similar a como lo tiene establecido para la albúmina. Existiría, según los mismos investigadores, un segundo mecanismo, activo, específico para la IgG, de base enzimática y utilizando un sistema de transportador o "carrier". Este segundo mecanismo actuará, lógicamente, con mayor intensidad a bajos niveles de IgG materna e irá disminuyendo en actividad conforme se eleva el nivel materno, hasta transportar poco o nada cuando el nivel materno fuese muy alto, ya que en estos niveles altos es efectivo el mecanismo de difusión. Se ha expuesto muchas veces la idea de que el aumento de la permeabilidad placentaria fuese debido a la pérdida de una capa celular o membrana placentaria, pero esta teoría habría de aceptar una elevación de la tasa de albúmina sérica en el feto y ésta no se produce. Parece más aceptable la teoría de una rápida síntesis o activación del mecanismo de transporte de IgG de base enzimática o mediada por transportador. Ha sido postulada la presencia de transportadores selectivos para cada una de las fracciones de la molécula de IgG, lo que conferiría a la placenta una elevada especificidad (Gitlin y cols., 1964). Se ha comprobado en el ratón la existencia de transportadores placentarios diferentes para la IgG del ratón y para la humana, mostrando una preferencia por el transporte de la humana sobre la propia y coincidiendo los lugares de transporte de la humana con las del Gamma-Glieloma del ratón con las que entra en competencia de transporte.

La molécula de IGM, debido a su gran tamaño, no atraviesa la placenta humana, no encontrándose ni en el líquido amniótico. A partir de la 17 semana de gestación se puede encontrar en el feto cantidades detectables de IGM, como demostración de una síntesis endógena en condiciones de normalidad (Gitlin y Morphis, 1969). Sabido es el valor de una elevada tasa de IGM fetal como signo de infección en el feto.

Generalmente es aceptada la impermeabilidad de la placenta humana a las IGA y que el feto no sintetiza esta proteína, sin embargo, el suero del embrión de 6.5 semanas tiene pequeñas concentraciones de IGA y estas cantidades estarán presentes durante la primera mitad de la gestación más frecuentemente que durante la segunda (Gitlin, 1971). Se ha propuesto un mecanismo de absorción de la IGA desde el líquido amniótico que la posee, pero se ha desechado (Dancis, 1961). Parece que aunque es admitida la condición de impermeabilidad placentaria para la IGA, en desconocidas circunstancias pequeñas cantidades de IGA pueden pasar la placenta a ingresar en el suero fetal.

La revisión de la inmunidad humoral durante la vida embrionaria y fetal nos demuestra que el nivel sérico de inmunoglobulinas con las que el niño nace, va a ser sólo suficiente en cuanto se refiere a las IgG y que éstas son de procedencia materna. También hemos tenido ocasión de observar cómo de forma temprana hay una síntesis de IGM y posteriormente de IgG, estando ausente la síntesis de IGA en el feto. Hemos citado

la síntesis de IgM cuando hay una infección fetal y, como, si no hubiese el alto nivel sérico de IgG, existiría una síntesis mayor de esta inmunoglobulina. No estamos entrando en la especulación, ni queremos salirnos de la situación fisiológica de la respuesta inmune, sino que estamos recogiendo argumentos para conocer el comportamiento de las células B durante la vida fetal.

Ha sido combatida la tendencia a trasladar las conclusiones de la experimentación sobre animales a la fisiología y patología humanas, pero creemos que si en algún terreno hay argumentos para su defensa, bien pudiera ser éste: el de la diferenciación de los linfocitos B hacia las células plasmáticas sintetizadoras de anticuerpos.

Como recuerdan Cooper y cols. (1973), la teoría de la selección clonal de Burnet (1959) fue universalmente aceptada sin que fuese probada formalmente. Esta teoría sostenía que la capacidad de las células inmunocompetentes para reconocer y responder a un antígeno está genéticamente determinada y no dependiente de su contacto con aquel antígeno. Los antígenos seleccionarían de un preformado grupo de linfocitos aquellos con los que serían capaces de reaccionar, por poseer en su superficie unidades de reconocimiento. Se adelanta al conocimiento actual de las inmunoglobulinas ligadas a la membrana celular, características de los linfocitos B.

Los trabajos experimentales de Kinkade, Lawton y Cooper desde 1970 a 1973, publicados por Lawton y Cooper (1973), aportan importantes conocimientos sobre la expresión genética en la síntesis de las inmunoglobulinas y que han conducido a postular los estadios I y II de un modelo para la diferenciación de las células B en células plasmáticas o sintetizadoras. El estadio I correspondería al desarrollo clonal y el estadio II a la proliferación clonal. Induciendo una depresión de los sistemas sintetizadores mediante la administración de anticuerpos para las inmunoglobulinas, se ha llegado a conocer el desarrollo clonal a través de interresantes y exactas experiencias que consideramos innecesario reproducir.

El estadio I o desarrollo clonal comprende la conversión de las células origen ("stem cells") hasta células B antígeno-reactivas. En esencia, serían las acciones genéticas conducentes a la síntesis de inmunoglobulinas, que incorporadas a la membrana celular sirven como anticuerpos de reconocimiento. Así como está bien determinado el lugar donde se produce este desarrollo en las aves (Bursa de Fabricius) no se ha podido establecer con seguridad en el hombre, y se supone sean los tejidos linfopiteliales asociados al intestino (placas de Peyer y apéndice) y en la medula ósea. El desarrollo de un solo clon de células B permite sentar esquemáticamente como se define la especificidad para un antígeno. Esta especificidad está determinada por la expresión de un par de genes los que codifican las secuencias aminoterminal, regiones V (variables), de las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas respectivas. La clase de anticuerpos es determinada por otros genes que especifican las secuencias carboxilo-terminal, regiones C (constantes) de las cadenas

polipeptídicas de las inmunoglobulinas. Siguiendo este esquema de Cooper y cols. (1973), la célula origen ("stem cell") que entra en el camino de la diferenciación comienza sintetizando IgM, siendo ésta el primer mecanismo de reconocimiento antigénico que dispone y explicando que ésta sea la primera inmunoglobulina presente en la respuesta fetal. Después de cierto número de generaciones y por desvío en la expresión genética de la síntesis de secuencias de las regiones C (constantes), sin necesidad de modificación en la expresión de los genes de especificidad (V) se llega a sintetizar las IgG. Por mecanismo genético similar las células comprometidas a la síntesis de IgG pueden llegar, tras varias generaciones, a la síntesis de IgA. Este desarrollo clonal tiene una total representación en la sucesiva aparición de las inmunoglobulinas durante su síntesis fetal y lo van a seguir presentando durante el desarrollo postnatal de la respuesta inmune.

El estadio II o proliferación clonal se considera que comienza cuando estas células entran en la circulación. La secuencia de entrada sigue el orden de la diferenciación adquirida en el estadio I; así, en primer lugar entrarán las células comprometidas por sus receptores de superficie IgM a sintetizar anticuerpos IgM. Sucesivamente irán apareciendo los clones celulares con receptores de membrana IgG e IgA. Concebimos a la célula B como la representación celular entre el primer y segundo estadio de diferenciación hacia la célula plasmática. Constituye una tercera parte de la población linfocitaria circulante y son identificadas por la presencia de inmunoglobulinas sobre su superficie y están aparentemente comprometidas en especificidad y clase hacia el anticuerpo últimamente sintetizado (Miller y Cudkovicz, 1971). Al contacto con los antígenos, estas células (inmunocitos vírgenes, Cooper, 1973) son estimuladas a proliferar bajo la forma de células de memoria o a diferenciarse hacia células plasmáticas formadoras de anticuerpos. Se suponen capaces de actuar con los distintos mecanismos que cooperan en la respuesta inmune humoral, como la interacción con las células T y los macrófagos, la inhibición por feedback de los anticuerpos circulantes y otros todavía desconocidos.

En el feto humano de 14⁵ semanas de gestación se han encontrado células B con determinantes de superficie IgM, IgG e IgA en sangre periférica, medula ósea, hígado y bazo (Lawton y cols., 1972). A las 14 semanas el porcentaje de células en la circulación llevando cada clase de receptores es igual al que se encuentra en el adulto. En ninguna de las edades fetales han sido encontradas células con inmunoglobulinas citoplásmicas (células secretoras de inmunoglobulinas). Utilizando técnicas muy cuidadosas de cultivo han conseguido Gitlin y Blasucci (1967) síntesis de IgM a las 10⁵ semanas de vida fetal, de IgG a las 12 semanas, y a las 30 semanas, de IgA.

Estas ideas conducen a aceptar que el desarrollo de las células B es independiente de las estimulaciones antigénicas exógenas y que la etapa que media entre el desarrollo de las células B y el comienzo de la síntesis de cantidades importantes de anticuerpos está motivado por el ambiente, libre de antígenos, en que vive el feto, dado que estas células están capacitadas para responder a un estímulo antigénico con la producción de

grandes cantidades de anticuerpos circulantes (Alford y cols., 1967, citados por Lawton y Cooper, 1973).

Respuesta inmune del recién nacido

Un grupo científico de la O. M. S. se ocupa del tema "Maduración de los sistemas orgánicos del feto", y en su Informe Técnico n.º 540 (1974) define: "Se podrá considerar como recién nacido maduro cuando éste de muestras de competencia funcional, con un margen de seguridad razonable, habida cuenta de su medio ambiente y demás elementos a los que normalmente se ve expuesto." Comenta a continuación cómo para su supervivencia inmediata es preciso que funcionen correctamente los sistemas cardiovasculares, respiratorio, termorregulador y endocrino. Después de otras consideraciones dice textualmente: "Es vital la competencia inmunológica, sobre todo, cuando no existe una protección pasiva."

En un trabajo anterior (Colomer y Marco, 1967) decíamos: "En el niño normal consiguen los fenómenos de adaptación situarle con una suficiente madurez reaccional en todas sus funciones orgánicas, excepto en la de su situación defensiva específica ante la infección. El "peligro infeccioso" le acecha desde el nacimiento y aun antes de él, sin embargo, llega a su nuevo medio vital con una insuficiente dotación (cualitativa) de anticuerpos de procedencia materna y una inexperiencia e incapacidad parcial para formarlos. Al agotarse esta transferencia materna, va a pasar durante unas semanas por una situación crítica en sus posibilidades defensivas ante la infección."

Comenzando en este capítulo por la inmunidad humoral específica, debemos estudiar, por una parte, la capacidad que le concede al recién nacido las inmunoglobulinas transferidas desde su madre para conseguir una defensa ante determinados antígenos. Estableceremos a continuación el efecto inmunosupresivo inducido por estas inmunoglobulinas en la respuesta defensiva específica del recién nacido, así como otros factores depresores de la respuesta inmune en el recién nacido y lactante, terminando por el estudio de la producción activa de anticuerpos en estas primeras etapas de la vida humana.

Como antes aceptamos, a partir de la 26 semana de vida intrauterina, el feto tiene un nivel sérico de IgG de procedencia materna similar al que la propia madre posea. Sostiene Gitlin (1971) que si el nivel materno es bajo (600 mg/100ml.) el feto puede aprovechar al máximo sus posibilidades de transferencia placentaria y sumando su discutida síntesis, obtener niveles séricos de IgG mayores a los de su madre. Cuando la madre tiene niveles elevados (2.000-3.000mg/100 ml.), el feto tiene tendencia a poseer un nivel menor que su madre porque el sistema "carrier" se inhibe y sólo funciona el sistema de primer orden o de difusión. Son muy discutidas las ideas de quienes defienden que el feto a término tendría valores de IgG superiores en 10 % a los de su madre (Alford y cols., 1968) como resultado de la suma del efecto gradiente placentario y de la síntesis del feto. En este sentido, Fudenberg (1971) dice haber detectado en su laboratorio una IgG que es única del feto, a la que llama

IgF, la cual constituye el 5 % de la IgG fetal y que explicaría, en su opinión, que el recién nacido tenga el 105 % de la tasa sérica de la IgG de su madre. Creemos muy razonable la duda de Gitlin (1971) sobre estas tasas neonatales más elevadas que las de su madre, siendo la principal razón la que se hace en el conocimiento de la existencia de 4 ó 5 mecanismos de transporte placentario distintos y dedicados a las fracciones de la IgG y a las distintas subclases de esta inmunoglobulina: es difícil pensar que el feto llegue a conseguir el 100 % de todas las subclases. Este último razonamiento nos lleva a la realidad de aceptar que existan al nacimiento unos valores de IgG muy similares a los que posea una madre con niveles de IgG dentro de la normalidad. Conocido que este nivel se alcanza a las 26 semanas, podemos considerar que independientemente de su edad gestacional, el recién nacido está protegido pasivamente contra algunas infecciones. Según Smith y Robbins (1970), se pueden considerar equivalentes la inmunidad materna y fetal a término del embarazo para las antitoxinas tetánica, diftérica y escarlatinosa, anti-estafilocócica, antistreptocócica, anticuerpo Rh bloqueante, anticuerpos neutralizantes de toxoplasma, poliomielitis, herpes simple, encefalitis por arbovirus, hepatitis, sarampión, influenza, parotiditis y flagelar de las salmonelas. Hay otros anticuerpos de baja o irregular transmisión, entre los que cabe destacar, por su trascendencia, los de los Hemophilus influenzae y pertusis. Como recordábamos (Colomer y Marco, 1967), será condición imprescindible para que transfiera la madre esa inmunidad pasiva al feto, el que ella hubiese estado en contacto con el antígeno y que posea genéticamente y conserve su capacidad formadora de anticuerpos.

Siendo el catabolismo de las IgG el 2'3 % de la cantidad corporal por día, se ha podido llegar a un concepto de vida media para estas proteínas, de 30 días. A este catabolismo esperado de toda inmunoglobulina, se une el descenso que supone su unión con antígenos específicos y la consiguiente formación de complejos. Por este mismo motivo, cuando se introducen antígenos, por infección natural o con fines profilácticos, que poseen sus anticuerpos transmitidos por la madre, se produce una interferencia por neutralización de la respuesta inmune, durante todo el tiempo que dure esta protección pasiva. Hemos de aceptar con Lawton y Cooper (1973) el papel inmunosupresor que poseen los anticuerpos transmitidos por la madre al feto.

Otra serie de factores interfieren en la puesta en marcha de la respuesta inmune humoral del recién nacido. Muy objetivas son las experiencias de Nejedla (1970) que demuestra cómo las tasas de bilirrubina superiores a los 15 mg/100 ml. en el recién nacido van a retrasar la respuesta a la síntesis de anticuerpos. Experiencias en marcha (citadas por Cooper, 1974) hacen suponer la importancia de la situación hipóxica del neonato como causa de inmunodepresión.

Según Good (1971), el sistema de las células plasmáticas (sintetizadoras) no aparece hasta las tres a cinco semanas del nacimiento cuando el feto estuvo privado de estímulos antígenicos. Se sabe también que el

tiempo de síntesis de IgG, después de un estímulo antigénico, es entre 20 a 30 días, muy superior al esperado en el adulto (5 a 15 días). Todos estos conocimientos conducen a aceptar que las tasas de IgG propias del recién nacido van ascendiendo lentamente desde la 4.ª a la 6.ª semana de su vida y aun más lentamente durante los siguientes 11 meses, para llegar a poseer, al cumplir el año de vida, niveles de 70-80 % de los que tiene al comenzar la adolescencia. En un esquema clásico de Hitzig (1960) se puede apreciar la evolución de la tasa total de IgG, observando cómo desde el nacimiento, con un nivel de 1.100-1.200 mg/100 ml. de IgG de procedencia materna, desciende exponencialmente hasta llegar, entre la 6.-8.ª semana de vida, a tasas de 400-500 mg/100 ml. de IgG de procedencia mixta materno-fetal, prácticamente a mitades entre ellas, y una fase de ascenso lento le conduce a los 800 mg/100 ml. de IgG al año de edad.

La mayor parte de los autores han aceptado que la tasa de 18 a 20 mg/100 ml. de IgM en el nacimiento debe ser considerada como el límite superior de la normalidad, para no entrar en sospecha de infección intrauterina (Sever, 1969). Esta IgM sería el resultado de la, ya admitida antes, síntesis intrauterina ya que no existe paso transplacentario de la misma. Las ideas antes expuestas sobre la diferenciación y la proliferación clonal nos hacen comprender fácilmente que la primera inmunoglobulina sintetizada después del nacimiento sea la IgM. Hasta el mes de edad, la síntesis preferente es de este macroglobulina, derivando en algunos esta proliferación clonal por más tiempo aun en condiciones aceptadas como fisiológicas. El sistema de síntesis de esta inmunoglobulina es calificado por Smith (1970) como de vertiginoso, ya que teniendo en cuenta que su degradación es rápida (vida media de 1'5 a 3 días) sus tasas aumentan rápidamente, llegando, a los 5 meses de vida, a valores del 50 % de adulto, y a los 12 meses llega a alcanzar el 80 % de estos valores adultos.

Cada día adquieren más importancia los estudios sobre las tasas de IgM en el diagnóstico de la infección fetal y de la primera semana de vida, pero este estudio de la patología nos apartaría, sin duda, del planteamiento fisiológico de nuestra comunicación.

Las tasas séricas de IgA están fuera de los límites de la determinación habitual en el recién nacido, ya que el feto no la sintetiza prácticamente y no hay transferencia placentaria. Algún autor comunica haber determinado 2 mg/100 ml. de IgA al nacimiento. A partir de la segunda semana de vida se puede ir aumentando sus valores. Este aumento se produce tan lentamente que al año de edad sus valores son, aproximadamente, el 25 % de los valores adultos y sólo llega a aproximarse a éstos a los seis o siete años de vida.

Respuesta celular inmune en el recién nacido

Acceptan Lawton y Cooper (1973) y Miller (1973) que el recién nacido normal tiene bien desarrollada su capacidad para manifestar la respuesta celular inmune y sus linfocitos responden a los antígenos de una forma normal.

Los estudios de Uhr y cols. (1960, citado por Miller, 1973) y posteriormente repetidos por muchos, entre ellos nosotros (1973), confirman la capacidad de respuesta de los recién nacidos prematuros y a término a la estimulación cutánea con el 2,4-dinitroclorobenceno y la obtención a las 2 a 4 semanas de respuesta positiva al nuevo contacto del antígeno, con menos intensidad que en los niños mayores, pero con lesiones histológicas similares a las de una respuesta de adulto. No había diferencias en relación al peso de nacimiento. Se puede admitir que la reacción de hipersensibilidad retardada puede ser inducida en los recién nacidos, aunque aceptando una cierta inconstancia y una menor intensidad en la respuesta cutánea, esta última en relación a la disminuida respuesta inespecífica inflamatoria cutánea.

Más recientes estudios de Fireman (1970, citado por Miller, 1973) confirmarían la falta de expresión cutánea en las reacciones de hipersensibilidad a la escasez de factores condicionantes de la reacción inflamatoria cutánea. Los trabajos experimentales consistían en comprobar en primer lugar la falta de reactividad cutánea a la tuberculina (PPD) en niños recién nacidos, entre uno y dos días de edad, y en paralelo la falta de respuesta a este antígeno por los linfocitos cultivados. Administrando a estos niños linfocitos intactos o factor de transferencia de sus madres PPD-positivas, se puede llegar a conseguir que los linfocitos de estos niños sean capaces de mostrar una buena respuesta a la estimulación transformación blástica, pero estos mismos niños son incapaces de conseguir una respuesta cutánea al mismo antígeno. Confirman estos estudios el conocido hecho clínico de la escasa respuesta al Mantoux después de los 14 ó 21 días de la vacunación con BCG al recién nacido, a pesar de que sus linfocitos quedan informados de este contacto antigénico.

Otra prueba de la competencia inmunológica de las células linfocitarias T es su capacidad para el rechazo de homoinjertos. Una experiencia llevada a cabo por Fowler y cols. (1960, citado por Miller, 1973) encuentra que los homoinjertos cutáneos aplicados al niño en el momento del nacimiento fueron rechazados, aunque más lentamente que sucede en el adulto. Estudiar este mismo autor el fenómeno de la inducción de la tolerancia en el recién nacido con la práctica de injerto cutáneo, en un grupo de 12 recién nacidos exanguino transfundidos, utilizando la piel del dador de la sangre transfundida respectivamente a cada uno de ellos. Cuando fue utilizada sangre conservada más de 48 horas, el injerto se rechazó inmediatamente y fue claramente retrasado el rechazo cuando se utilizó sangre fresca cuyos linfocitos indujeron un grado aceptable de tolerancia.

Es un hecho muy conocido (Forteza, 1963, y Leiken, 1968) que los linfocitos del recién nacido responden igual que los del adulto a la estimulación inespecífica por la fitohemaglutinina o cualquier otro mitogénico, entre los que se pueden incluir las células alógenas. Leiken (1970) (citado por Miller, 1973) ha llamado la atención en la interpretación de estos resultados sobre el alto porcentaje de transformaciones blásticas espontáneas en la sangre del cordón. No pudiendo explicar con seguridad este fenómeno, apuntan la posibilidad de que pueda ser inducido por el

factor de transferencia materno; por una reactividad cruzada con antígeno humano de trasplante o por sensibilización prenatal a antígenos que hubiesen atravesado la placenta.

Se puede terminar, pues, este capítulo con una definición de Cooper (1974) desde el Comité de expertos de la OMS para inmunología. "El sistema inmunitario del recién nacido normal está completo desde el punto de vista cualitativo y sólo le falta experiencia antigénica, está constituido por un gran número de células muy especializadas y móviles que actúan de forma coordinada para reconocer, inactivar y eliminar a todo invasor que pueda ser peligroso."

Comentarios

Al transcribir nuestros pensamientos sobre esta puesta al día del "Desarrollo de la respuesta inmune específica" no intentamos, siguiendo con nuestro pensamiento cartesiano, que "nuestro buen juicio o razón" esté en lo cierto, pero sí que puede quedar nuestra conciencia tranquila de que hemos procurado ser objetivos, dejando a una parte lo mucho que de especulativo se ha dicho de este tema y para transmitir esta información pensamos que nos ha sido útil la formación previa que sobre él hemos adquirido en los últimos años.

Siendo un tema en constante evolución, por la adquisición de nuevos conocimientos, hemos procurado llegar, dentro de lo más próximo, a todo aquello que se pueda considerar sólidamente admitido por el momento.

Somos conscientes de que aunque en muchos aspectos del tema se pueda dar la sensación de estar resueltos, quedan muchos caminos abiertos a la Investigación Pediátrica dentro de los mismos y éste ha sido uno de los motivos de la exposición de esta materia.

Muchos de estos problemas están recogidos en el Informe del Comité de Expertos de la OMS n.º 540 (1974), y otros surgen desde el propio estudio de la situación actual en los conocimientos de la respuesta inmune específica en su fase de desarrollo.

Cuando la repetición de los experimentos sobre diversas especies animales, especialmente aves y mamíferos, permita concederles el valor de concepto biológico básico se podrá avanzar en el terreno de la fisiología y patología del sistema inmune.

Dada la dificultad de separar las células T y las B y el interés de estudiar el comportamiento de los receptores de membrana en las células T, sólo las aves pueden ser utilizadas por igual al raro ejemplar humano que padece una agammaglobulinemia congénita.

Quedando muchos problemas pendientes sobre la proliferación clonal de los linfocitos B en las edades fetales y neonatales, se supone que se mejorará mucho en su conocimiento cuando se localice el lugar donde se produce esta proliferación.

Es necesario conocer mejor la influencia del sistema inmunitario materno sobre la maduración del sistema inmunitario fetal y sobre el desarrollo de otros órganos fetales directamente relacionados.

Hay grupos de trabajo interesados en el conocimiento de los efectos, sobre los primates prematuros, de la privación de la transferencia normal de anticuerpos maternos.

Sin lugar a duda, los esfuerzos de los investigadores están concentrados en estos momentos en la adquisición de conocimientos sobre los linfocitos T. Su desarrollo exacto como tal población, la heterogeneidad de sus tipos, su papel en la vida fetal sobre la tolerancia materno-fetal, el verdadero mecanismo de la inmunidad celular y, sobre todo, la interacción con las células B y T con los macrófagos, son los desafíos más importantes que tienen estos investigadores, de los que, por fortuna, tenemos muy próximo el grupo que trabaja, bajo la dirección de Forteza, en el Instituto de Investigaciones Citológicas de la Caja de Ahorros de Valencia.

Hemos visto las posibilidades para el diagnóstico de las infecciones intrauterinas por la determinación de tasas de inmunoglobulinas y también de las respuestas celulares del recién nacido infectado.

Dada la escasa capacidad de respuesta del recién nacido ante ciertas infecciones, es de gran interés mejorar el conocimiento del desarrollo del sistema secretor en el neonato de las IgA en las diferentes superficies mucosas. En relación con este problema, se aconseja valorar las ventajas de las inmunizaciones orales tempranas en ciertos ambientes como medio de potenciar el desarrollo de este sistema. También en este mismo terreno convendría definirse sobre el valor que los anticuerpos secretores presentes en calostro y leche de mujer pueden tener en la prevención de infecciones y en la interferencia con vacunas orales.

Hace tiempo (1963) nos ocupábamos de la importancia que una alimentación insuficiente en calidad y/o cantidad puede tener en el desarrollo de la respuesta inmune y todavía este problema está vigente en grandes áreas del mundo y aun en algunos de nuestros medios sociales.

Se recomienda estudiar la repercusión de la hipoxia crónica sobre la respuesta inmune.

Existe una indudable influencia de los glucocorticoides suprarrenales en la regulación fisiológica de la respuesta inmune y se aconseja una ampliación en estos conocimientos, por lo que suponen de aportación a esta fisiología y por los deducibles efectos de la terapéutica corticoidea, que ha sido recientemente aconsejada como beneficiosa en otros aspectos para la prevención fetal y el tratamiento neonatal de su patología respiratoria.

Creemos que éstos son algunos de los objetivos que tiene planteada la Inmunología en su investigación sobre la respuesta inmune en las primeras edades de la vida. Siendo la Inmunología una forma de ver la fisiología y la patología humana, cada vez se va haciendo mayor su contenido de tal manera que si queremos llegar a saber bastantes cosas sobre ella, se justifique la existencia de una Inmunología infantil y aun queriendo profundizar un poco más en los conocimientos la dedicación a la Inmunología fetal y neonatal. Decía Good recientemente que hace diez años los inmunólogos pediátricos se contaban por docenas y ahora se cuentan por centenares, como demostración del progreso de esta rama de la Ciencia Médica. Llegar a obtener este título con razón puede ser la meta de muchos de nosotros.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- ADINOLFI, M., y WOOD, C. B. S. (1969)
Ontogenesis of immunoglobulins and components of complement in man.
Spastics International Medical Publications. London.
- ANDERSON, L. M. (1965)
Immunological inertia in pregnancy.
Nature 206, 786-787.
- BALLABRIGA, A., y cols. (1972)
Inmunopatología neonatal.
XII Congreso Español de Pediatría. Libro de Actas: 1: 353-385.
- BONFORTE, R. J., y cols. (1972)
Phytohemagglutinin (PHA) skin test: A possible in vivo measure of cell-mediated immunity.
J. Pediat. 81: 775-780.
- COLOMER, J., y MARCO, V. (1963)
Valoración de la situación inmunitaria del lactante.
Bol. Soc. Val. Ped. V, 285-289.
- COLOMER, J., y MARCO, V. (1967)
Adaptación de los mecanismos específicos de defensa ante la infección en el período postnatal.
Bol. Soc. Castellano-Astur-Leonesa de Pediatría. VIII: 11-34.
- COLOMER, J., y cols. (1972)
Estudio familiar de un caso de hipogammaglobulinemia ligado al cromosoma X.
Rev. Esp. Ped. XXVIII, 555-570.
- COLOMER, J., y cols. (1973)
Aspectos actuales de la fisiología y patología de la inmunidad.
Med. Esp. 69, 85-110.
- DANCIS, J., y cols. (1961)
Placental transfer of proteins in human gestation.
Amer. J. Obst. Gynec. 82: 167.
- DESAL, R. G., y GREGER, W. F. (1963).
Maternofetal passage of leukocytes and platelets in man.
Blood, 21: 665-673.
- FORD, C. E. (1966)
Traffic of lymphoid cells in the body. En "The Thymus: Experimental and Clinical Studies".
Ciba Foundation Symposium. Little, Brown and Company. Boston.
- FORTEZA, G. (1963)
Bases celulares de la respuesta inmunitaria.
Bol. Soc. Val. Ped. V, 283.

- FORTEZA, G., y cols. (1971)
Citología molecular de la biosíntesis del RNA nuclear.
Mong. Inst. Invest. Cit. Caja de Ahorros de Valencia. I.
- FUDENBERG, H. H. (1971)
Immunoglobulins: Structure, Function and Genetic Control.
En "Immunological Incompetence": 17. Year Book Medical Pub. Chicago.
- GITLIN, D., y KOCH, C. (1968)
On the mechanisms of maternofetal transfer of human albumin and IgG-globulin in the mouse.
J. Clin. Invest. 47: 1204.
- GITLIN, D., MORPHIS, L. G. (1969)
Systems of materno-fetal transport of IgG immunoglobulin in the mouse.
Nature 223: 195.
- GITLIN, D. (1971)
Development and Metabolism of the Immune Globulins.
En "Immunologic Incompetence". Year Book Medical Pub. Chicago.
- GOOD, R. A. (1973)
Crucial experiments of nature that base guided analysis of the immunologic apparatus.
En "Immunologic disorders in infants and children". W. B. SAUNDERS. Philadelphia.
- HITZIG, W. H. (1973)
Citado por Colomer y Marco.
- HITZIG, G. H. (1973)
Congenital thymic and Lymphocytic deficiency disorders.
En "Immunologic disorders in infants and children". W. B. SAUNDERS. Philadelphia.
- HONG, R., y AMMANN, A. J. (1973).
Biology of the immune response. En "Immunologic disorders in infants and children". W. B. SAUNDERS. Philadelphia.
- HULKA, J. F., HSU, K. C., y BEISE, S. M. (1961)
Antibodies to trophoblast during postpartum period.
Nature 191, 510.
- KADOWAKI, J., y cols. (1965)
XX/XY lymphoid chimaerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic aplasia.
Lancet, 2: 1152-1155.
- KAY, H. E., y cols. (1966)
Thymocitos and phytohaemagglutinin.
Lancet, 2: 804.
- KERSEY, J. H., y cols. (1974)
The Lymphoid system: Abnormalities in immunodeficiency and malignancy.
J. Pediat. 84: 789-796.
- LAWTON, A. R., y COOPER, M. D. (1973)
Development of Immunity: Phylogeny and Ontogeny.
En "Immunologic disorders in infants and children". W. B. SAUNDERS. Philadelphia.
- LEIKEN, S., y cols. (1968)
Blast Transformation of lymphocytes from newborn human infants
J. Pediat. 72: 510-517.
- LEISSRING, J. C., y cols. (1962)
Uptake of antibodies by the intestine of the newborn.
Amer. J. Dis. Child., 103: 160-165.
- MARCO V., y COLOMER, J. (1963)
Alimentación e inmunidad.
Bol. Soc. Val. Ped. V., 303-306.
- MATSUMURA, T., y cols. (1968)
Development of the lymphoid cell system in human fetus.
Actas del XII Congreso Internacional de Pediatría, México.
- METCALF, D. (1966)
The nature and regulation of lymphopoiesis in the normal an neoplastic thymus. "The Thymus: Experimental and Clinical Studies".
Ciba Foundation Symposium. Little, Brown and Company.
- MILLER, M. E. (1968)
Grat-versus-host reactions in man with special reference to thymic dysplasia. En "Immunologic deficiency diseases in man".
Birth Defects Orig. Art. Ser., Vol. 4, N.º 1.
- MILLER, M. E. (1973)
The immunodeficiencies of immaturity. En "Immunologic disorders in infants and children". W. B. SAUNDERS. Philadelphia.
- MILLER, H. C., y CUDKOWICZ, G. (1971)
Density gradient separation of marrow cells restricted for antibody class.
Science, 171: 913-915.
- MOORE, M. A. S., and OWEN, J. J. T. (1967)
Stem cell migration in developing myeloid and lymphoid systems.
Lancet 2: 658-659.
- MOYA, M., CASTEL, V., y COLOMER, J. (1970)
Hipogammaglobulinemia congénita esporádica no alirritocítica.
Med. Esp., 64, 329.

- NAIMAN, J. L., y cols. (1969)
Possible graft-versus-host reaction after intrauterine transfusion for Rh erythroblastosis fetalis.
New. Eng. J. Med., 281: 697-701.
- NEJEDLA, A. (1970)
The development of immunological factors in infants with hyperbilirubinemia.
Pediatrics, 45: 102-104.
- Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1968, N.º 402.
- Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1972, N.º 496.
- Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1973, N.º 519.
- Org. mund. Salud Ser. Inf. técn., 1974, N.º 540.
- OSOBA, D., y MILLER, J. F. A. P. (1963)
Evidence for a humoral thymus factor responsible for maturation of immunological faculty.
Nature, 199: 653-654.
- SILVERSTEIN, A. M. (1964)
Ontogeny of the immune response.
Science 144: 1423.
- SMITH, R. T., y EITZMAN, D. V. (1964)
Development of the immune response.
Pediatrics, 33: 163.
- SMITH, R. T., y ROBBINS, J. B. (1970)
Aspectos del desarrollo inmunitario. En "Bases biológicas en la práctica pediátrica", 705.
Salvat. Barcelona.
- WALKNOWSKA, J., CONTE, F. A., y GRUMBACH, M. M. (1969)
Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer.
Lancet 1: 1119-1122.
- YAKOVAC, W. C. (1963)
Thymic dysplasia in congenital agammaglobulinemia.
J. Pediat., 63: 699-701.

DISCURSO DE CONTESTACION

DEL ACADEMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Dr. D. BENJAMIN NARBONA ARNAU

Excemos. e Ilmos. Señores,
Ilmos. Señores Académicos,
Señoras y Señores:

Agradezco a la Academia la distinción que me otorga haciéndome su portavoz en la contestación al Prof. Colomer. Es para mí una legítima satisfacción y, a la vez, una ocasión ideal para insistir en el tema con que me recibí en esta Academia, hace cinco años, y al que también me conduce la reflexión sobre estos actos solemnes.

No sé si el hábito hace al monje. Tampoco creo que el barroquismo protocolario haga a la Academia. Por ello, en nada la arriesgo si prescindo del uso y abuso de los adjetivos. Esto no significa repudio a la tradición, que sería renegar de mi biología, al fin, proteina seleccionada y programada por millones de años; sino que temo al formalismo que ahueca, al que podría reducir estas Instituciones a una cáscara mineral. Aún a nivel religioso, el inmobilismo establecido, que ya censurara San Pablo, acaba en la momificación.

En esta línea, pienso que es mi deber no contribuir a la política inflacionista de calificativos, "con cuyo grotesco abuso, dirá Corts Grau, se intenta apuntalar sustantivos que hemos vaciado de sustancia"; mas bien al contrario, será exigitivo recuperarles llenándoles de verdad y aún de error, que es humano y la presupone, alejando la mentira, el riesgo de adulación, que son camino de engaño, de utilización objetiva de la subjetividad, "aniquilándome, dice Sartre, como cosa trascendente". En el fondo de esta responsabilidad consciente y como única salvaguarda, late la responsabilidad personal a la que dediqué el aludido discurso. Contesaba en él, que siendo un valor existencial, que cada uno entiende y ama a su manera, no podía definirse sin que el intentarlo se convirtiera en algo extraño para él, en cosa objetivada.

Por eso, hoy que tengo la oportunidad de exponer, sin definir, lo que debe ser ese valor subjetivo, he de aprovechar la facilidad que aquí y ahora me dan dos medios bien naturales de comunicación: el ejemplo y la parábola.

Una vivencia ejemplar de responsabilidad personal, superando la conciencia solitaria para hacerse solidaria, lo que es mucho más que la responsabilidad colectiva, nos la ofrece la personalidad del Prof. Colomer

en su vida familiar, social, profesional, universitaria, y está bien reflejada en su discurso, del que pretendo extraer la parábola, aunque no responda en rigor al término, por la diferencia, creo que positiva, de que no versa sobre un suceso fingido, sino que se apoya en puntos concretos de una realidad biológica. Vivir en la línea recta del sustantivo, ejercer la vida entre renunciaciones voluntarias y permanentemente ofrecimiento a los demás, no representando, sino actuando en tiempos directos de verbos transitivos, ser así auténticamente libre por ser responsable, es el ejemplo de Joaquín Colomer.

Lo que menos desea quien comparte esta forma de sentir es la nube de calificativos, en ocasiones difícil de discernir del humo de la adulación. Ambos nos sentiríamos violentos, casi ajenos a nosotros mismos, y esto sería ya una falta de libertad responsable, si nos atenemos a las enseñanzas que en trazo paralelo nos ofrece la inmunología.

En efecto, este sistema para la supervivencia unitaria del individuo está en la intimidad biológica, y es la defensa del sí-mismo, aprendida a través del reconocimiento de la propia firma proteínica, de un adecuado análisis de las ajenas, de una memoria de estos datos y de un ejercicio directo de respuestas específicas, que pueden errar y autoperjudicarse, que pueden ser tolerantes, pero que nunca podrán mentir.

En esquema paralelo, la mentalización humana supone el conocer y la conciencia del sí-mismo que cada cual adquiere, desde el más inmaduro nacimiento de entre todos los seres vivos.

Somos proteínas, en las que igual almacenamos la información del antígeno que las de los símbolos culturales, tanto da que la primera sea a través de macrófago que analiza y procesa esa proteína antigénica para transcribirla al DNA de la célula competente, del linfocito, acumulándola en "carne inmunitaria", como que la segunda lo haga por los sentidos, que traducirán este sistema referencial a símbolos químicos, sobre el DNA de las neuronas, "carne del saber".

A partir de cierto momento de la maduración, el recién nacido específica su inmunidad, porque identifica su propia fórmula y adquiere experiencia antigénica de las otras proteínas; en el símil paralelo de la mentalización, más lento, el niño aprende a manejar la información de fuera, en tanto ya valora la perspectiva individual de sus personales esquemas, con arreglo a los cuales proyecta vivir, y esa maduración será completa cuando haya logrado precisar esas referencias y se atenga a ellas en forma responsable y libre. Porque si no es así, si no identifica ni defiende lo suyo, peligra su hominización y puede convertirse en químera, puesto que esa falta de inmunidad intelectual le propicia al injerto de ideas extrañas, con perfecta e impúdica tolerancia a los más disparates trans-plantados ideológicos. Para estos sujetos inmaduros, la adulación es el corticoide que aumenta la aceptación de semejantes transplantados.

El hombre maduro, grave, en el sentido de Kirkegaard, con responsabilidad, como la proteína rectora, necesita que las ideas, los sistemas referenciales, culturales, sean digeridos, desmontados, analizados, porque

sólo así pueden ser correctamente asimilados, en ausencia de daño inmunitario, acoplándose según nuestros propios dispositivos conceptuales y éticos.

Es, de nuevo, la lucha entre el humoralismo unitario de Cox y el anarquitismo de la escuela de Cnide. La personalidad consciente responsable de esa unidad debe sobreestimarse ante la apetejada pluralidad atomista, con sus piezas de recambio de un mundo mecanizado, en el que un hombre sin verdad sueña con la segura esclavitud.

La responsabilidad no es la inmunidad del espíritu, en traducción literal, pero es la condición ética estructurada más necesaria para responder como unidad personal a las agresiones síquicas, a las rutinas formalistas, a los conceptos antigénicamente no reconocidos. Pueden todos ellos ser asimilados previo análisis o rechazados, pero no transplantados. Incluso cabe ser tolerante, pero en manera alguna ignorar que el injerto-idea es de otro.

Para ser responsable he de tener mis secuencias conceptuales y éticas y, al tenerlas, lo seré de asimilar en su línea y de proceder en su secuencia.

En todo caso, esta indeclinable cualidad existencial urge de sinceridad, espontaneidad y capacidad estimativa que enseñen a limitar lo tolerable y a tolerar las fronteras, coordinando las libertades de todos y cada uno. Hay una creciente necesidad de este valor moral, casi biológico, si queremos subsistir en esta nave espacial a la que precarriamente nos adherimos.

La manipulación de la proteína viva programada, en nuestros días, simboliza al máximo la misión co creadora del hombre y también su alto riesgo al menor quiebro de la responsabilidad. Es esta conciencia solidaria de nuestros actos la que hace que los científicos reunidos en un reciente Congreso en San Francisco se hayan impuesto voluntariamente unas fronteras precautorias en sus investigaciones. Con análogo fundamento, en el órgano de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia, en la revista "Science", los Dres. Friedman y Rolling piden una moratoria en tales manipulaciones, hasta conseguir más sólidas regulaciones de salvaguardia.

La ciencia ya no es neutra, quizá nunca lo fue, y el científico, siempre tan celoso de su libertad, duda, se autolimita, pero ¿es que al sentir con sinceridad su conciencia solidaria, al hacer renunciaciones espontáneas, al estimar y relegar, con justicia, la dictadura de la casualidad, no es, acaso, más libre? En el fondo solo está tratando de superar al conocido aprendizaje de brujo sintiéndose más responsable, más substantivo, más solidario.

He dicho.