

Tambalea el dogma *Propio/No-Propio* de la inmunología

*Son of man
You cannot say, or guess,
For you know only
A heap of broken images...*

T.S. Eliot (1888-1965)

París siempre es una fiesta, más aún cuando los días incluyeron, el 23 y 24 de junio pasado, la participación en un coloquio organizado en el *Institut de France* por dos Academias: *l'Académie des Sciences et l'Académie des Sciences Morales et Politiques*. El tema a discutir era *L'identité. Soi et Non-Soi? Individu et Personne* (La identidad ¿Propio y No-Propio? Individuo y Persona). El problema se planteaba desde el punto de vista tanto inmunológico como filosófico y surgía inicialmente de la tesis de doctorado de Thomas Pradeu, un *agrégé* en filosofía y tesista en biología bajo la dirección de Edgardo Carosella. Vale la pena mencionar que Carosella es un médico argentino radicado en Francia desde hace unos 30 años, miembro de la *Académie des Sciences*, discípulo y hoy sucesor de Jean Dausset, Premio Nobel 1980, al frente del Centro de Investigaciones Hemato-Inmunológicas del Hospital Saint Louis. La presentación de su discípulo Pradeu del *Institut d'Histoire et de Philosophie des Sciences et des Techniques de l'Université de Paris à la Sorbonne*, fue el meollo de la reunión, con el título: *L'identité en immunologie: soi ou continuité* (La identidad en inmunología: lo Propio o la continuidad). Es la que más nos interesa ya que hace al dogma de la inmunología.

La inmunología data de principios del siglo XX cuando Paul Ehrlich la definió como la defensa del organismo contra todo intruso, o agente *No-Propio*, en oposición a la protección de los tejidos normales considerados *Propios*, con la connotación de *horror autotoxicus*. El tumor estaba incluido dentro de la denominación de *No-Propio*, o intruso, con la connotación de *Contrary to Nature* que Michael Boris Shimkin^{1,2} adoptó en 1977 para el título de su importante monografía sobre cáncer.

En la década de 1950, Medawar y Burnet^{2,3} introdujeron el concepto de tolerancia inmunológica, y ganaron el Premio Nobel 1960 al demostrar que ratones recién nacidos no rechazaban ni la piel ni los tumores alogeneicos (de otra cepa). Este hallazgo, que se convirtió en dogma, ha sido cuestionado recientemente ya que el fenómeno ha demostrado ser dosis-dependiente⁴.

En 1970, Burnet^{5,6} habló de una *surveillance* o vigilancia inmunológica, término acuñado por Lewis Thomas. Tal postulación implicaba que el sistema inmune a través de sus linfocitos T eliminaba toda célula neoplásica naciente, simulando "el policía que rechaza al intruso". Esta hipótesis se convirtió rápidamente en dogma, más que todo por un fenómeno de *wishful thinking* (uno quería que fuera así). Pero el dogma tambaleó cuando Stutman⁷ demostró que los ratones *nude* o atímicos y por ende desprovistos de linfocitos T, no desarrollaban tumores espontáneos. Además, el descubrimiento de la importancia de los oncogenes y anti-oncogenes en la transformación neoplásica introdujo un nuevo paradigma según el cual la célula neoplásica era propia⁸; ya no se la podía considerar contraria a la naturaleza.

Pero el dogma central de la inmunología se vio reforzado por Jan Klein al dar a su texto de 1982 el título de *Immunology: The Science of Self/Nonself Discrimination*⁹, uno de los libros de inmunología de más éxito.

Pradeu^{10,11} en el Coloquio de París cuestionó dicho dogma haciendo una evaluación crítica de las excepciones, ya en demasía, que fueron surgiendo a medida que se acumulaban datos. Discute: 1) que el principio de la no-reactividad frente a lo *Propio* ya no se puede sostener, y 2) que tampoco sigue siendo válido el principio que toda entidad *No-Propia* desencadena una reacción inmune.

En cuanto a las delimitaciones de lo *Propio*, no son necesariamente restringidas al organismo desde que, por ejemplo, un injerto entre gemelos univitelinos es aceptado y sin embargo los gemelos son dos individuos diferentes en base a lo inmunológicamente adquirido, confirmando que lo *Propio* inmune no es lo mismo que lo *Propio* genómico, reforzando la importancia del medio ambiente.

1) *Entidades de lo Propio capaces de desencadenar una reacción inmune.*

En oposición a lo inicialmente enunciado por Ehrlich, Jerne en 1974 propuso “la teoría de la red”^{2, 6,12} según la cual las células del sistema inmune reaccionan constantemente contra los componentes del organismo definiendo la autoinmunidad como un proceso normal de *surveillance*. Este concepto se amplió con la demostración que durante la maduración del sistema inmunológico, los linfocitos T son seleccionados en el timo eliminando los que reaccionan fuertemente contra antígenos propios, pero también los que son anérgicos, o no reaccionan. Vale decir que la población de linfocitos que sobrevive es la que reacciona débilmente contra lo *Propio*^{13,14} y no la que no reacciona. Durante el desenvolvimiento de las interacciones inmunológicas se aprecian también activaciones inmunes contra lo *Propio*, como por ejemplo, la fagocitosis y la apoptosis. Las células involucradas son “propias” y deben ser inicialmente reconocidas como entes a destruir desencadenando funciones inmunes efectoras. Recientemente, ha renacido el concepto de linfocitos reguladores (antes supresores)¹⁵ los que responden frente a otros linfocitos para autorregular su función, con aparentemente un importante rol en autoinmunidad, tolerancia del feto y de células tumorales. Tal fagocitosis de células muertas y autorregulación de linfocitos T apoyan el concepto de un sistema inmune homeostático, en el cual las reacciones contra lo *Propio* son indispensables e involucran funciones efectoras similares a las responsables para eliminar patógenos.

2) *Entidades de lo No-Propio que no desencadenan una respuesta inmune.*

Este concepto de tolerancia inmunológica o ausencia de respuesta inmune frente a un antígeno está respaldado por cada vez más evidencias. Existe la tolerancia a las múltiples bacterias que alberga el intestino, las que viven sobre la piel y en muchos otros órganos. Existen sitios inmunoprivilegiados como el cerebro, el ojo y el testículo que toleran injertos alogeneicos. Pero de todas las tolerancias inmunológicas, la más perfecta es la materno-fetal, la que, por otra parte, es indispensable para la sobrevivencia de la especie. A pesar de ser semi-alogeneico, el feto en la gran mayoría de los casos no desencadena una respuesta inmune. Los mecanismos de tolerancia involucrados son múltiples, incluyendo el recientemente descrito HLA-G por Carosella¹⁶ y el rol crítico de los linfocitos T reguladores¹⁵. Más aún, existe el quimerismo o proceso según el cual células intercambiadas entre dos organismos se mantienen en ambos a pesar de su carácter de *No-Propio*. El ejemplo más llamativo es el quimerismo materno-fetal. Se han encontrado células fetales en la circulación materna hasta 27 años después del parto¹⁷.

Frente a tantas excepciones al dogma del *Propio/ No-Propio*, Pradeu^{10, 11} propone un cambio de paradigma, una nueva hipótesis, que denomina “hipótesis de la continuidad”. Se basa en dos conceptos de inmunogenicidad. Por un lado, una vez efectuada la selección linfocitaria, el sistema inmune está maduro y listo para responder frente a todo antígeno sea exógeno o endógeno. Por el otro lado, se considera a la autorreactividad como una constante normal e indispensable. El principio de la hipótesis de la continuidad sería el siguiente: “Cada interrupción en la continuidad espaciotemporal de las interacciones entre receptores inmunes y sus ligandos desencadenaría una respuesta inmune”. Ya no se trataría de elegir entre lo *Propio* y lo *No-Propio* sino entre una continuidad espaciotemporal y su interrupción. Lo normal sería una continuidad con ausencia de cambios en el funcionamiento del siste-

ma y ausencia de modificaciones tisulares y de signos proinflamatorios. De acuerdo a esta teoría, el sistema inmune no responde a lo *No-Propio* sino a una interrupción en la continuidad espaciotemporal.

Esta hipótesis de la continuidad postula que la inmunidad tiene un principio, se inicia con la selección de los linfocitos estableciendo una autorreactividad inherente e indispensable, los linfocitos, para sobrevivir, deben ser estimulados regularmente por antígenos.

Después de casi medio siglo de investigaciones en onco-inmunología experimental⁶, reconozco con Pradeu y Carosella que el actual dogma de la inmunología está tambaleando y que se necesita un nuevo paradigma. Las verdades de antaño se han visto reemplazadas por nuevas verdades, seguramente también provisionarias. Lo que no veo tan satisfactorio en la propuesta de hipótesis de la continuidad es su denominación. El sistema inmune es esencialmente dinámico, es homeostático con constantes altos y bajos en sus reacciones de tolerancia y de rechazo. Continuidad dinámica parece casi una antonomasia, ya que continuidad suele implicar falta de cambios. Pradeu, como filósofo, traza un paralelo con la noción filosófica de la identidad. Esta tendría dos connotaciones: la substancia en sí, inmutable en el tiempo vs. la continuidad espaciotemporal. Es al preferir esta segunda que Pradeu propone su extrapolación a la biología. Considera que el individuo con su meollo o núcleo (*core*) invariable, sería distinto, por ejemplo, a los diez, a los veinte y a los cincuenta años bajo una continuidad espaciotemporal. Es fácil comprender que el individuo tiene un meollo determinado desde su nacimiento, pero que en otro sentido no es "el mismo" años después, y que eso sí puede implicar una continuidad espaciotemporal. Pero eso inmediatamente sugiere la continuidad de la vida en sí, lo que obviamente distorsiona el concepto con el peligro de caer en una perogrullada. El término es demasiado amplio y convendría encontrar otro más apropiado, tarea nada sencilla.

En París, dicho coloquio fue muy concurrido y los 20 trabajos, biológicos o filosóficos, todos presentados en francés, fueron discutidos con entusiasmo a pesar de la inusual temperatura tropical. Se distribuyeron en cinco Sesiones: 1) Genética e inmunología, pilares biológicos de la identidad; 2) Identidad y conciencia de lo Propio; 3) La tolerancia de lo No-Propio; 4) Interacciones de lo Propio con su entorno; 5) Lo humano en el corazón de la identidad. Los trabajos serán publicados en extenso en un libro editado por *La Presse Universitaire Française (PUF)* que le dará continuidad al gran esfuerzo de los organizadores que culminó en un notable éxito.

Christiane Dosne Pasqualini

e-mail: chdosne@hotmail.com

1. Shimkin MB. Contrary to Nature. Monograph. Bethesda: NIH, 1977, 498pp
2. Pasqualini CD. Papel bivalente del sistema inmune en el crecimiento tumoral. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 277-80.
3. Medawar PB. Immunological tolerance: phenomenon of tolerance provides testing ground for theories of immune response. *Science* 1961; 133: 303-6.
4. Ridge JP, Fuchs EJ, Matzinger P. Neonatal tolerance revisited. Turning on newborn T cells with dendritic cells. *Science* 1996; 271: 1723-6.
5. Burnet FM. Immunological surveillance in neoplasia. *Transplant Rev* 1971; 7: 3-25.
6. Pasqualini CD, Ruggiero RA, Bustuoabad OD, Nepomnaschy I, Piazzon I: Experimental Onco-Immunology Revisited. *Current Cancer Therapy Reviews CCTR* 2005; 1: 293-302.
7. Stutman O. Immunodepression and malignancy. *Cancer Res* 1975; 22: 261-422.
8. Pasqualini CD. La etiología del cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 2003; 63: 757-60.
9. Klein J. Immunology. The Science of Self-Nonself Discrimination. New York: Wiley, 1982, 787pp
10. Pradeu T, Carosella ED. Analyse critique du modèle immunologique du soi et du non-soi et de ses fondements métaphysiques implicites. *CR Biologies* 2004; 327: 481-92.
11. Pradeu T, Carosella ED. The Self Model and the Conception of Biological Identity in Immunology. *Biology & Philosophy* 2005 (in press).
12. Jerne NK. Towards a network of the immune system. *Ann Immunol (Pasteur)* 1974; 125C: 373-89.
13. Ashton-Rickardt PG, Bandeira A, Delaney JR, et al. Evidence for a differential avidity model of T-cell selection in the thymus. *Cell* 1994; 76: 651-63.
14. Walker LSK, Abbas AK. The enemy within: Keeping self-reactive T cells at bay in the periphery. *Nature Rev Immunol* 2002; 2: 11-9.
15. Sakaguchi S. Naturally arising CD4 regulatory cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Ann Rev Immunol* 2004; 22: 531-62.
16. Carosella ED, Moreau P, Le Maout J, Le Discorde M, Dausset J, Rouas-Freiss N. HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. *Adv Immunol* 2003; 81: 199-252.
17. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Nat Acad Sci* 1996; 93: 705-7.