

## Hitos en la historia de la inmunología Apogeo y caída de la teoría de la red

La historia de la inmunología -como todas las historias- tiene sus altibajos más o menos pronunciados, marcados por sucesivas interpretaciones, teorías o paradigmas. Dos de éstas fueron particularmente importantes: la teoría de la selección clonal y la teoría de la red. Con referencia a la primera, conocí personalmente a su principal propulsor, Frank Macfarlane Burnet (1899-1985). En 1966, viajé a Australia para participar en el Congreso Internacional de Hematología en Sydney y de paso me quedé una semana en Melbourne, en el *Walter and Eliza Institute of Medical Research*, especialmente invitada por Donald Metcalf<sup>1</sup>. Una tarde asistí a la despedida de Burnet como Director de dicho Instituto: tenía 67 años y se retiraba. En su alocución, contó cómo la inmunología había pasado por distintas etapas, de inmunoquímica a inmunocelular, cómo había podido definir la inmunotolerancia adquirida, por la que obtuvo el premio Nobel en 1960 con Peter Medawar, cómo había afirmado la selección clonal con su discípulo Gustav Nossal, lo que significaba que un linfocito producía un anticuerpo, y sólo uno, y cómo su otro discípulo, Jacques Miller, había demostrado la necesidad del timo para la selección de los linfocitos T (por Timo). Al final, Burnet pronunció una frase que me dejó perpleja: "No entiendo por qué tantos jóvenes se quieren dedicar a la inmunología cuando ya se sabe todo lo que hay que saber". Y esa misma frase la repitió en su libro autobiográfico *Genes, Dreams and Realities* publicado dos años más tarde. Esta sensación de *après moi le déluge*, según Arthur Silverstein, un renombrado historiador de la inmunología (comunicación personal), es propia de más de un investigador que ha trabajado intensamente en un tema determinado: de alguna manera para ellos se cierra el círculo, y esto podría explicar por qué tantos libros se titulan *At the End*, etc. Burnet, al retirarse fue reemplazado por Gustav Nossal, quien permaneció en la dirección del Instituto hasta 1996 en que lo reemplazó una mujer, Suzanne Cory y recientemente Douglas Hilton.

Pasando a otro hito en inmunología, el que nos concierne aquí se trata en el segundo libro de Klaus Eichmann titulado *The Network Collective. Rise and Fall of a Scientific Paradigm*<sup>2</sup>, editado por Birkhäuser. Eichmann, un renombrado inmunólogo, que reemplazó a Georges Köhler en la dirección del *Max-Planck-Institut für Immunobiologie* de Freiburg y al retirarse escribió un primer libro titulado *Köhler's Invention*<sup>3</sup>, también publicado por Birkhäuser, y comentado en un Editorial en esta revista con el título "Entretelones del invento de los anticuerpos monoclonales"<sup>4</sup>, que a su vez dio origen a otro Editorial, "El Premio Nobel de Milstein con Köhler, un hito histórico en la relación de la Sociedad Max Planck de Alemania con la Argentina"<sup>5</sup>.

Es interesante recalcar cómo muchas veces escribir un libro lleva a escribir un segundo libro, como si se tratara casi de una adicción, y eso fue lo que le pasó a Eichmann al momento de retirarse como investigador y director de un instituto. En su primer libro, *Köhler's Invention*, relató los entretelones del descubrimiento de los anticuerpos monoclonales que les valió el premio Nobel en 1984 a César Milstein y a Georges Köhler. Hay que reconocer que -pese al título del libro- hizo un gran esfuerzo para ser equitativo en su apreciación de la relación entre Köhler, el becario y Milstein, el director<sup>3</sup>. Quedaba por relatar por qué "sorpresivamente" -según el autor- apareció un tercer premiado, Niels Jerne, y a él se refiere su segundo libro<sup>2</sup>, y este editorial.

Niels Jerne (1911-1994) nació en Inglaterra de padres daneses y se recibió de médico en Copenhagen. Después de trabajar en varias instituciones internacionales, fue el director del Instituto de Inmunología de Basilea desde su fundación en 1969 hasta su retiro en 1980. Eichmann, el autor, lo describe así: *There are few that did not sense Jerne's charismatic aura, both as a scientist and a human being, a*

*straightforward thinker, more synthetic than analytic, using a simple language* (Hay pocos que no sintieron el aura carismática de Jerne, como científico y como ser humano, un pensador claro, más sintético que analítico, que usaba un lenguaje simple). Jerne es considerado el prototipo del inmunólogo teórico (*armchair investigator*) y como tal, propuso varias teorías, la primera en 1955 como *Teoría de la selección natural para la formación de anticuerpos* en coincidencia con la *Selección clonal* de Macfarlane Burnet. Pero su obra principal fue la que denominó *teoría de la red*. La presentó por primera vez en París en 1973 en ocasión del 150<sup>o</sup> aniversario del nacimiento de Louis Pasteur, ya en una forma elaborada que no cambiaría mayormente en los años siguientes<sup>6</sup>. Su carisma y especial talento para expresar su pensamiento en forma simple y directa entusiasmó a sus interlocutores.

Según la *teoría de la red*, los linfocitos B tienen receptores de inmunoglobulina en su superficie que se estimulan en presencia de un antígeno determinado y producen anticuerpos -de una sola especificidad, según la teoría clonal. La región variable del anticuerpo contiene un sitio de combinación antigénico que a su vez induce la formación de anticuerpos anti-idiotípicos. Por ejemplo, si se induce un anticuerpo contra una bacteria y se lo usa para inmunizar otro animal, algunos de los anticuerpos anti-idiotípicos serán similares a la bacteria (imagen en espejo) lo que posibilitaría la obtención de vacunas inocuas fabricadas por el propio animal, en ausencia del antígeno (bacteria) original. Pero el sistema inmune es dinámico y continúa produciendo anticuerpos contra los varios idiotipos, vale decir, que se producen anti-anticuerpos anti-idiotípicos Ai1, Ai2, Ai3, etc., hasta transformarse en una red de interacciones idiotípicas que persisten mucho tiempo después de la metabolización del antígeno. Para el funcionamiento normal del sistema inmune se debe llegar a un equilibrio entre estímulos (positivos) y supresiones (negativas), lo que constituye la homeostasis inmunológica; esto implica que la red de anticuerpos idiotípicos es eventualmente neutralizada y suprimida.

Jerne tenía una obsesión por las matemáticas y es interesante acotar que en su discurso en Estocolmo al recibir el premio Nobel por el tema "especificidad en el desarrollo y control del sistema inmune", trazó una analogía entre la inmunología y la lingüística bajo el título "*The generative grammar of the immune system*"<sup>7,8</sup> como introducción a la enunciación de su *teoría de la red*. Calculó que el sistema inmune, considerado como órgano, se compone de  $10^{12}$  linfocitos, lo que representa un orden de magnitud mayor que el número total de neuronas. Los linfocitos circulan por todo el organismo con una notable excepción que es el cerebro. Se ha calculado que el sistema inmune puede fabricar más de 10 millones de anticuerpos, lo que constituye el repertorio de los linfocitos B y esto significa que el sistema puede responder formando anticuerpos contra cualquier molécula existente. Haciendo una comparación numérica, se ha estimado que cualquier idioma tiene un vocabulario de alrededor de 100 mil palabras, 100 veces menos que el repertorio de los linfocitos B, el cual se convierte en un vocabulario no de palabras sino de frases, capaz de responder, metafóricamente, a cualquier frase expresada por la multitud de antígenos.

El trabajo inicial de Jerne sobre la *Teoría de la red* que se publicó en 1974 en los Anales del Instituto Pasteur<sup>6</sup> tuvo un fuerte impacto y hasta 2008 han aparecido alrededor de 5000 artículos que fueron citados más de 3000 veces; las citas que se refieren directamente a la red de anticuerpos idiotípicos aumentaron a más de 100 en 1978, 200 en 1980 y 300 en 1982-1985 para luego descender rápidamente. Eichmann mismo dice haber publicado 31 trabajos involucrando idiotipia e indudablemente fue el tema de elección entre los 50 investigadores que poblaban el Instituto de Inmunología de Basilea dirigido por Niels Jerne. Fue la moda del momento y su caída estrepitosa se debió principalmente a las nuevas técnicas de biología molecular y al éxito de los diversos anticuerpos monoclonales originados por el "invento de Köhler y Milstein".

Muchos de los trabajos involucraban los linfocitos supresores relacionándolos con el punto final de la red idiotípica y ambos conceptos cayeron en desgracia casi al mismo tiempo. Pero, cómo vimos con las sucesivas teorías en oncología<sup>9</sup>, su desaparición nunca es completa, siempre algo queda, metafóricamente como si ya se hubiera puesto un ladrillo en la estructura de la catedral del conocimiento. De hecho, los llamados linfocitos supresores que cayeron en desgracia alrededor de 1983, acompañando la

muerte inesperada de Dick Gershon, su propulsor principal, resucitaron con el apodo de linfocitos T regulatorios, Treg, unos años más tarde, también por obra de los anticuerpos monoclonales que los identificaron como CD4, CD25 y FoxP3 en citofluoroscopia<sup>11</sup>.

Eichmann, intrigado por la abrupta caída de la teoría de la red y tratando de descubrir el origen del error, dedica un capítulo a una visión retrospectiva entrevistando a 11 inmunólogos de renombre que habían trabajado en el tema, con un cuestionario de 15 preguntas que abarcaban desde el entusiasmo del comienzo hasta la decepción del final. Entre ellos figuran C. Bona, A. Coutinho, R. Germain, W. Paul, J. Urbain y H. Wigzell con respuestas a cuál más interesante, todos concluyendo que la teoría había sido útil en su momento y que había dejado enseñanzas, aún vigentes en la preparación de vacunas y en algunos éxitos terapéuticos.

Volviendo al segundo libro de Eichmann, lo escribió con un doble propósito, describir los entretelones de la teoría de la red y además someterla a un escrutinio epistemológico. Lo distribuye en *Part I: Scientific knowledge, delusive or deductive; Part II: Origins, rise and fall of the network paradigm; Part III: Science between fact and fiction*, con amplia bibliografía. Según el autor, la epistemología es más entendible para los físicos que los biólogos, con lo cual este relator coincide y no adentrará en el tema. Sólo hay que resaltar que en esos capítulos se aprende mucho sobre Thomas Kuhn (1922-1996) y su estructura de las revoluciones científicas, sobre Karl Popper (1902-1994) y su insistencia sobre el error en la experimentación y también sobre Ludwick Fleck (1896-1961). A Fleck lo responsabiliza Eichmann por el título del libro: *The Collective Network...as meaning a group of scientists who share a certain "thought style", a manner of thinking and reasoning in science that is subject to change over time* (La red colectiva...que significa un grupo de científicos que comparten un estilo de pensamiento, una manera de razonar y pensar en ciencia que está sujeta a cambios en el tiempo). Los lectores interesados en "descubrir" la epistemología y su aplicación a la biología experimental se deleitarán con los capítulos correspondientes.

Apropiado es terminar con una cita de la obra *The Structure of Scientific Revolutions* de Thomas Kuhn, que encabeza unos de los capítulos del libro de Eichmann:

*Paradigms gain their status because they are more successful than their competitors in solving a few problems that the group of practitioners has come to recognize as acute. To be more successful is not, however, to be completely successful...The structure of a paradigm is at the start largely a promise of success.*

Los paradigmas ganan su *status* porque son más exitosos que sus competidores para resolver algunos problemas que el grupo de entendidos reconocen como agudos. Ser más exitoso no es, sin embargo, ser completamente exitoso. La estructura de un paradigma es, al principio, en gran parte, una promesa de éxito.

Christiane Dosne Pasqualini

e-mail: chdosne@hotmail.com

1. Pasqualini CD. Quise lo que hice. Buenos Aires: Leviatán, 2007.
2. Eichmann K. Collective network. Rise and fall of a scientific paradigm. Basel: Birkhäuser, 2008.
3. Eichmann K. Köhler's invention. Basel: Birkhäuser, 2005
4. Pasqualini CD. Entretelones del invento de los anticuerpos monoclonales. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 475-77.
5. Arzt E. El Premio Nobel de Milstein con Köhler: un hito histórico en la relación de la Sociedad Max Planck de Alemania con la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 285-7.
6. Jerne N. Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Inst. Pasteur)* 1974; 125C: 373-89.
7. Jerne N. The generative grammar of the immune system. *EMBO J* 1985; 4: 847-52.
8. Pasqualini CD. Un paralelo entre la inmunología y la lingüística. *Medicina (Buenos Aires)* 1985; 45: 587-9.
9. Pasqualini CD. Papel bivalente del sistema inmune en el crecimiento tumoral. *Medicina (Buenos Aires)* 2004; 64: 277-80.
10. Germain RN. Special regulatory T-cell review: a rose by any other name: from suppressor T cells to Tregs, approbation to unbridled enthusiasm. *Immunology* 2008; 123: 20-7.