

CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR

Paradigma Cognitivo en Inmunología.

Dr. Enrique Montero *, Dr. Agustín Lage **

* Especialista de Segundo Grado en Inmunología

** Especialista de Segundo Grado en Bioquímica, Doctor en Ciencias Médicas

Resumen

La práctica de la investigación científica opera con un enfoque esencialmente reduccionista. Del estudio reciente sobre los sistemas complejos en las ciencias biológicas se evidencia las limitaciones de este enfoque. Particularmente la Inmunología luego de un periodo de impresionantes avances y soluciones prácticas, principalmente en la obtención de vacunas, comenzó a hacerse lenta y limitada en sus capacidades explicativa, predictiva y transformativa en el campo de las enfermedades autoinmunes y el cáncer. Incluso en su propio campo originario de las enfermedades infecciosas, la aparición de nuevas vacunas ha sido cada vez más lenta y algunas de las enfermedades más importantes tales como la Malaria, el Cólera y varias parasitosis, se han mostrado refractarias a las vacunas. Esto obliga a una revisión de fondo de los propios postulados básicos de la Inmunología y la evaluación de la potencial contribución a la inmunoterapia del paradigma cognitivo emergente. Palabras CLAVes: inmunidad, paradigma, reduccionismo, reeflejo, cognición.

Introducción

La Inmunología es una ciencia formal relativamente reciente y peculiarmente substancial. El adjetivo *inmunis* deriva del Latín para designar excepción referente a ciertos oficios, cargos, gravámenes o penas. La Inmunología (-logos, sufijo griego: tratado) emergió en los finales del siglo XIX sobre limitados estudios de la resistencia innata y adquirida a microorganismos y venenos. Su génesis en tándem con la microbiología médica conllevó la limitación de su objeto de estudio a la inmunidad (del Latín *immunitas*, -atis) definida como, el conjunto de manifestaciones que un organismo vivo es capaz de desarrollar en su esfuerzo para adquirir un estado frente a las infecciones.

Como disciplina emergente, la Inmunología se expandió rápidamente a partir de la primera

mitad del siglo XX más allá del dominio de las enfermedades infecciosas para convertirse en un verdadero campo multidisciplinario e interactivo de investigación. La conciliación de áreas científicas que con anterioridad se encontraban aparentemente distantes o fuera de su alcance como son la química, la genética, la farmacología, la psicología, la neurología, la trasplantología, la serología, la alergología, la autoinmunidad y el cáncer, llevan ineludiblemente a la redefinición de la Inmunología en términos fundamentales. Esto necesariamente lleva al cambio del fundamento racional para la aproximación terapéutica de enfermedades con base fisiopatológica que involucra al sistema inmune.

Aproximación histórica al cambio de los intereses de la disciplina.

La demostración del efecto preventivo de las

vacunas, así como el éxito curativo de la seroterapia pasiva por medio de antitoxinas en las enfermedades infecciosas producidas como consecuencia de la liberación de exotoxinas por el patógeno causal, condujo al surgimiento de la Inmunología como una disciplina científica puramente médica. También en este contexto se enmarcan los estudios sobre hemólisis inmune y fijación del complemento aunque su finalidad se dirigió al diagnóstico de enfermedades.

No obstante, cerca del comienzo de la Primera Guerra Mundial los éxitos en la inmunoterapia médica comienzan a menguar y comenzaron a ganar preferencial interés los estudios inmunoquímicos; pocos de los cuales dedicados a explicar la fenomenología emergente que no articulaba en el contexto teórico reinante en la disciplina, tales como la inducción de encefalitis experimental, la oftalmía simpática y la anemia hemolítica entre otros.

También en el contexto de la enfermedad fueron descubiertas la anafilaxis y la enfermedad del suero en los inicios del siglo XX, las que aparecen como fenómenos de la respuesta inmune desligados al carácter protector asumido como función primaria del sistema inmune. Estos descubrimientos comenzarían a marcar un cambio en el acercamiento a la concepción de la Inmunología como ciencia.

Estudios químicamente orientados sobre la especificidad serológica con el empleo de haptenos químicos, la naturaleza de la antigenicidad y la estructura y termodinámica de los anticuerpos y antígenos se correspondían con la principal preocupación de la disciplina que continuaba siendo la defensa del organismo contra las infecciones y simultáneamente evitar el reconocimiento de las estructuras propias.

De igual forma las teorías propias de la disciplina se limitan a aproximaciones puramente químicas, como las que intentan explicar la formación de anticuerpos, lejanas a la explicación de la enfermedad e incluso a la definición de las características biológicas de la inmunidad tales como la

respuesta amplificadora o las bases para la maduración de la afinidad.

Sólo nuevas observaciones biológicas y médicas a partir de los años 40 comienzan a desafiar la aproximación inmunoquímica de esta disciplina. Observaciones sobre el papel del Timo y la Bursa de Fabricius (su función maduradora de linfocitos B la cumple la Médula Osea en humanos, como fue descubierto posteriormente) en la aparición de enfermedades por inmunodeficiencias; la no-dependencia de anticuerpos en el rechazo de tejidos trasplantados y la contribución del quimerismo celular en el no-rechazo del trasplante dieron cuerpo a nuevas aproximaciones racionales, como la teoría de la selección clonal de la formación de anticuerpos, donde se enfatiza por vez primera en la contribución de la dinámica celular a las propiedades defensivas de la inmunidad. Adicionalmente, fruto de estos resultados experimentales comienza a emerger una nueva terminología para definir hechos aún no contemplados teóricamente, como es el concepto de la tolerancia inmunológica (Figura 1a).

La contribución de nuevas herramientas tecnológicas provenientes de la genética, la biología molecular y la informática entre otras, permitieron a partir de los años 60 la corroboración de los resultados que apuntaban a la existencia de fenómenos de reconocimiento de estructuras propias y de esta forma la asimilación por la comunidad científica de la disciplina del estudio de la autoinmunidad y las enfermedades autoinmunes como tópico de las corrientes principales de la Inmunología como ciencia.

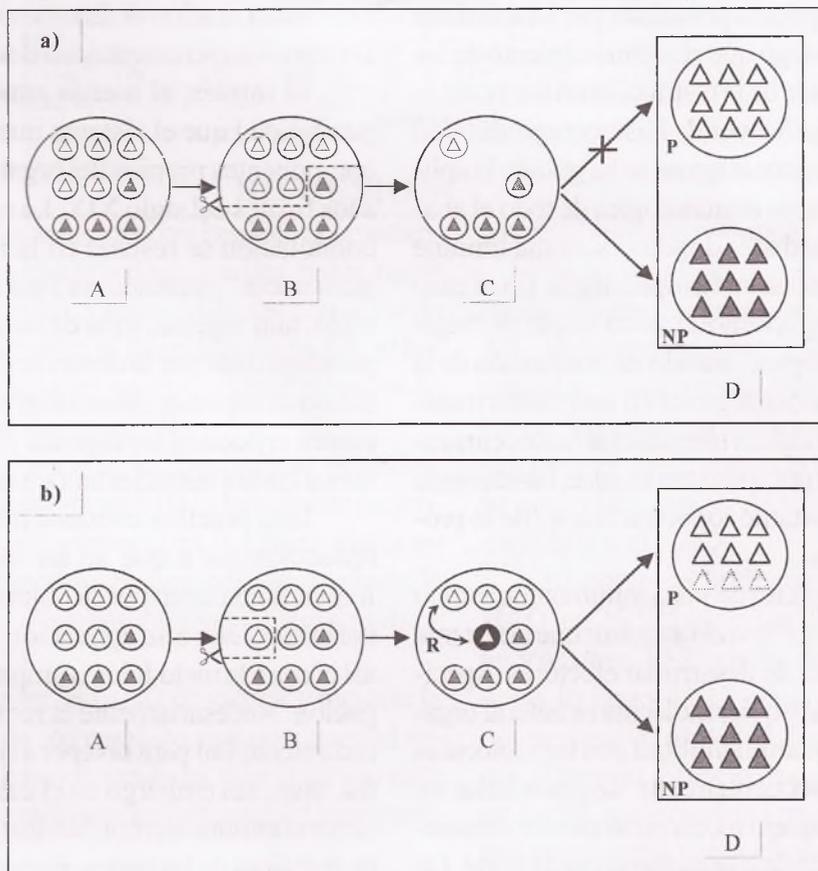
De la defensa contra infecciones a la discriminación entre lo propio y lo no-propio.

La inmediata contribución de la Inmunología a la práctica médica y su limitado arsenal metodológico experimental en sus umbrales, justificó la asunción de su objeto de estudio a la defensa del organismo contra las infecciones. Este paradigma, entendiéndose como tal las realizaciones científicas universalmente reconocidas que, durante cierto tiempo, proporcionan modelos de

Figura 1. Modelos Teóricos de Tolerancia Inmune

- a) **Modelo Recesivo:** asume que no existe reconocimiento de los antígenos propios producto a la purga o inactivación de células autoreactivas durante la ontogenia del repertorio inmune.
- b) **Modelo Dominante:** asume que existe una autoreactividad periférica fisiológica finamente regulada sin desarrollo de autoinmunidad.

A. Universo del repertorio de receptores linfocitarios, B. Proceso de educación y purga en órganos linfoides centrales. C. Repertorio inmune periférico caracterizado por la delección o inactivación de células autoreactivas. D. Universo antigénico, P. Conjunto de antígenos propios, NP. Conjunto de antígenos no propios, R. Proceso de regulación de la respuesta inmune de los clones autoreactivos.
 -Antígenos propios Δ , antígenos no propios \blacktriangle , antígenos propios no homunculares \triangle , clones linfocitarios específicos contra antígenos propios \odot , clones linfocitarios inactivados específicos contra antígenos propios \ominus , clones linfocitarios específicos contra antígenos no propios $\omin�$, clones linfocitarios reguladores de clones autoreactivos \bullet .



problemas y soluciones a una comunidad científica; ha guiado históricamente las corrientes principales de la Inmunología.

De manera cada vez más creciente la Inmunología ha venido a denominarse como la “ciencia de lo propio”. Parece evidente asumir que el “objetivo teleológico” del sistema inmune es la defensa contra las infecciones producto a su eficacia en la protección contra los patógenos que

constantemente están bombardeando nuestro organismo, además al considerar la baja incidencia de enfermedades autoinmunes (donde el blanco principal del sistema inmune son los antígenos propios). Con esto resultaría expedito el adjudicar la misión del sistema inmune el distinguir a los antígenos propios del universo de antígenos no propios que se encuentran fuera del organismo.

Aun más, un paradigma establecido lo cons-

tituye el asumir que la distinción propio - no-propio ha servido como la principal fuerza directiva en la evolución de complicados mecanismos genéticos responsables para la construcción de los receptores inmunes específicos (tanto para linfocitos T como B) en el organismo. Esto se ejemplifica con las diferentes teorías inmunológicas reconocidas, incluso desarrolladas o implícitas en varios premios Nobel concedidos en Medicina.

Dos ejemplos que sustentan lo anterior lo tenemos en la teoría de la selección clonal de la inmunidad adquirida postulada por Macfarlane Burnet y el hallazgo que el reconocimiento de las células T depende de la restricción en las moléculas del complejo Mayor de Histocompatibilidad autólogo. Bajo estos dogmas se ha guiado la aplicación de la terapia inmunológica de todo el abanico de enfermedades donde el sistema inmune resulta relevante en su fisiopatología. En el caso de la Inmunología tumoral, el concepto de "vigilancia inmunológica" basado en la asunción de la expresión de neo-antígenos en las células transformadas haciéndolas vulnerables al reconocimiento y eliminación por el sistema inmune, básicamente brinda un importante soporte a la tesis de lo propio - no-propio.

Desde el punto de vista inmunoterapéutico este paradigma ha llevado a asumir que el sistema inmune es capaz de desarrollar efectores específicos contra cualesquier molécula extraña al organismo que no guarde similitud con las moléculas propias y consecuentemente desencadenar en cascada un complejo mecanismo efector destructivo contra la célula u organismo que la porte. De esta forma la condición necesaria para desarrollar una terapia inmune efectiva ya sea contra una infección o un tumor, pasa por encontrar esa molécula extraña contenida en la bacteria o célula transformada y posteriormente presentársela al sistema inmune contenida en concentración y adyuvantes (o sustancias que portan señales coestimuladoras) eficaces tal que le aporten mayor carácter foráneo al que intrínsecamente porta la molécula encontrada. Alternativamente se pu-

dieran obtener en otras especies animales o por tecnologías *in vitro*, efectores específicos contra esa molécula extraña (como por ejemplo anticuerpos) y administrarlos al individuo de forma pasiva (Figura 2a).

Indiscutiblemente, el éxito de esta aproximación es patente en una decena de enfermedades infecciosas, sin embargo para muchos otros patógenos incluyendo los parásitos y sobre todo en el caso de los tumores, la experiencia no ha sustentado la teoría.

Acumulación de fenomenología heterodoxa. De cambios incrementales a discontinuidades.

El interés, al menos conceptual, sobre la posibilidad que el sistema inmune reconociera componentes propios del organismo se remonta a los finales del siglo XIX. La aproximación a su connotación se resume en la metáfora "horror autotoxicus" planteada por Paul Ehrlich. Este principio, aun vigente, trata de concebir la aparente paradoja dada por la observación de que el organismo es capaz de desarrollar respuesta inmune contra eritocitos xenógenos y alogénicos, pero nunca contra hematies autóctonos.

Esta práctica contiene mucho del análisis reduccionista a que se ha visto compulsada la Inmunología tanto por su objeto de estudio originario asociado a su aplicación a la infectología, así como a la metodología empleada en la investigación. Necesariamente la reducción es un procedimiento útil para obtener axiomas en un sistema dado, sin embargo en el caso del estudio del sistema inmune ejemplifica que el conocer las características de las partes, no necesariamente permite conocer un sistema complejo, sin querer negar que el estudio de los sistemas inferiores contribuye a su comprensión.

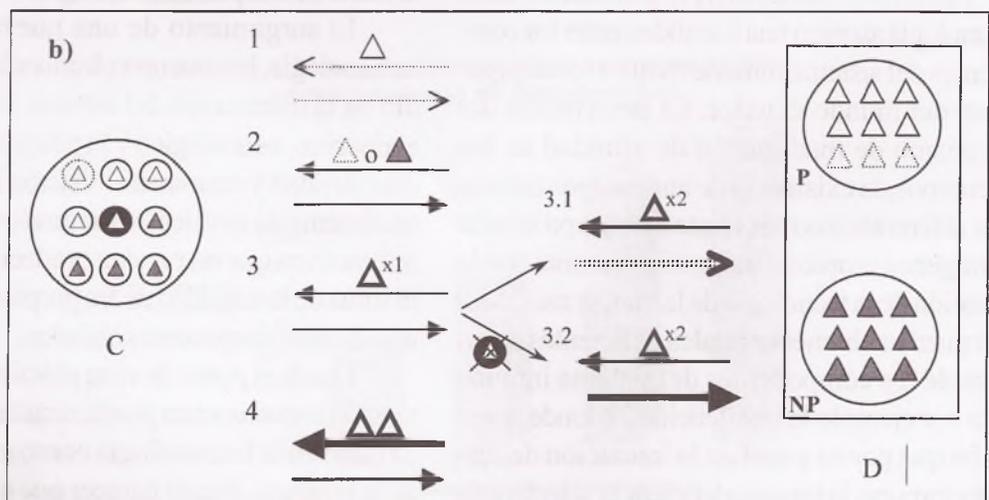
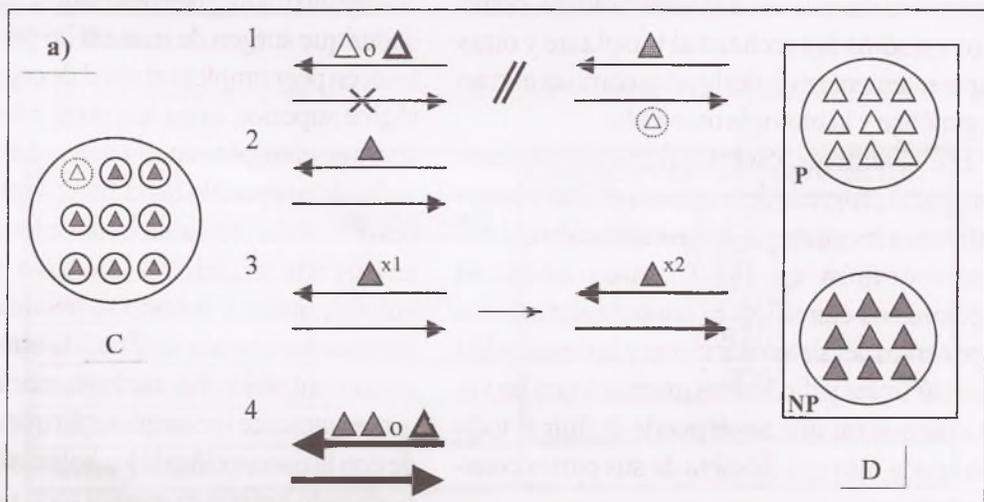
En este punto la tecnología ha sido uno de los factores contribuyentes a dicho resultado. La Inmunología es una ciencia dependiente necesariamente de la tecnología científica y sus métodos. Si en los inicios su interés lo constituyó fundamentalmente resolver un problema médico, el paso al estudio de mecanismos iniciado con la química

Figura 2. Modelos Teóricos de Respuesta Inmune

- a) **Modelo Reflexivo:** asume que la intensidad de la respuesta inmune es directamente proporcional a la calidad de la presentación del antígeno al sistema inmune.
- b) **Modelo Cognitivo:** asume que en proceso de la ontogenia, el repertorio inmune se estructura como sistema autoreferencial frente a determinados antígenos propios (homunculares). La intensidad de la respuesta inmune es 1) inversamente proporcional al grado de asociación que pueda tener un antígeno dado con los antígenos homunculares; y 2) según la "experiencia" del sistema inmune frente al antígeno dado es, directamente proporcional para los antígenos no propios y los antígenos no homunculares e inversamente proporcional para los antígenos homunculares.

C. Repertorio inmune periférico caracterizado por la presencia de células autoreactivas frente a antígenos homunculares. D. Universo antigénico, P. Conjunto de antígenos propios, NP. Conjunto de antígenos no propios, R. Proceso de regulación de la respuesta inmune de los clones autoreactivos.

-Antígenos propios homunculares Δ , antígenos propios no homunculares \triangle , antígenos no propios \blacktriangle , clones linfocitarios específicos contra antígenos propios \triangle clones linfocitarios inactivados específicos contra antígenos propios \circ , clones linfocitarios específicos contra antígenos no propios, \blacktriangle clones linfocitarios reguladores de clones autoreactivos \ominus , antígenos no propios asociados a señales coestimuladoras \blacktriangle antígenos propios homunculares asociados a señales coestimuladoras Δ antígenos no propios con mimetismo molecular con antígenos propios \blacktriangle



fundamentalmente de las proteínas (entiéndase primariamente la aplicación de la inmunquímica al estudio de los anticuerpos), marcó el comienzo del empleo del método reduccionista en una de las partes de este complejo sistema, luego paulatinamente se fue incorporando a otras. Lo anterior se argumenta en que conjuntamente al producirse un incremento en la cantidad de conocimiento referente a los componentes humorales o serológicos del sistema inmune (anticuerpos, complemento), comienza a aparecer en estudios provenientes de campos diferentes a la serología la contribución celular a la respuesta inmune, algo hasta entonces desconocido.

Esto pase se vio favorecido por el surgimiento de nuevas técnicas en ramas médicas hasta ese momento no vinculadas a la Inmunología, como son los estudios del rechazo al trasplante y otras aun aparentemente más desligadas como es el caso de la genética y la biología molecular.

Esencialmente, estamos frente a otro ejemplo en que el progreso de la ciencia utiliza y luego se enfrenta a la estrategia de investigación aplicada más común en los últimos años, el reduccionismo científico. El conocimiento de los componentes del sistema inmune y la descripción de sus múltiples y dinámicas interacciones ha venido a demostrar que no se puede definir al todo como «nada más que la suma de sus partes constituyentes».

Las difundidas teorías predominantes en la Inmunología asumen una linealidad entre los componentes del sistema inmune frente a los componentes del mundo exterior. La descripción del mecanismo de maduración de afinidad de los anticuerpos, la existencia de anticuerpos naturales de diferentes isotipos frente a un grupo selecto de antígenos propios y más recientemente con la aplicación de la tecnología de la transgénesis, donde se pueden obtener animales deficientes en algunos de los componentes del sistema inmune como por ejemplo la Interleucina 2 (donde se esperaba que por su papel en la iniciación de respuesta inmune, la inmunodeficiencia selectiva de

este componente diera al traste con la vida del animal o cuando menos disminuyera su capacidad de defenderse frente a los antígenos no-propios; lejos de esto resulta que los animales desarrollan enfermedad autoinmune!) son sólo algunas demostraciones de discontinuidades que dan al traste con el método reduccionista en esta rama de la ciencia.

Del análisis de las propiedades funcionales del sistema inmune salen dos características distintivas: por un lado están aquellas propiedades que son deducibles a partir de las características de cada uno de sus componentes elementales, estas son propiedades resultantes (por ejemplo: la eliminación transitoria de células T provoca inmunosupresión temporal frente a un antígeno no-propio dado); por otro lado están las propiedades que surgen de manera no previsible y pertenecen por completo al nivel de organización biológica superior, estas son propiedades emergentes (por ejemplo: en el caso anterior cuando el individuo repuebla las células depletadas entonces desarrolla respuesta inmune frente a múltiples antígenos propios e incluso enfermedad autoinmune!). Con esto se puede asumir que el examen puramente analítico de estructuras biológicas complejas las excluye, por lo que resulta grotescamente incompleto, lo que se corresponde con la concepción de los holistas (doctrina cuyo postulado central es que «el todo no es nada más la suma de sus partes constituyentes»).

El surgimiento de una nueva rama de la Inmunología, la psiconeuroInmunología o el estudio de la interacción del sistema inmune con el endocrino, neurológico y la psiquis, denota más complejidad y desmarca al sistema inmune como un sistema de niveles estructurales complejos e interactivos que no pueden predecirse a partir de la suma de la totalidad de las propiedades de cada uno de sus componentes aislados.

Desde el punto de vista práctico ésta aproximación reduccionista puede resultar problemática tanto en la Inmunología como en otras ramas de la biología. Puede parecer que el concepto de

propiedad funcional emergente no explica nada; simplemente, distingue a los fenómenos propios de cada nivel de organización biológica en dos grupos, los reducibles o explicables a partir de sus componentes y los que no lo son. No obstante estar ajenos a ambas aproximaciones únicamente conduce a la "negación y cuando menos al olvido" de los fenómenos que (todavía) no podemos simplificar separándolos en función de las distintas partes que los producen y este punto pasa necesariamente también por la tecnología empleada y sobre todo por el desarrollo de nuevas metodologías para este fin. El desarrollo de la tecnología para el análisis multiparamétrico del repertorio global de anticuerpos autoreactivos en el grupo del Dr. Antonio Coutinho en el Instituto Pasteur, puede ser uno de las escasas tentativas en la Inmunología que pretenden saltar esta brecha.

Un claro ejemplo del método reduccionista y por qué no acomodaticio del investigador en Inmunología se tiene en estas frases de Peter B. Medawar (reconocido con un premio Nobel por su contribución al estudio de la tolerancia inmune): «Ciertamente los buenos científicos estudian los problemas más importantes que creen poder resolver. Después de todo, su profesión es resolver problemas, no simplemente embrollarse con ellos. El espectáculo de un científico engarzado en un combate con las fuerzas de la ignorancia no es muy inspirado si, al final, el científico es vencido.»

Intentar el cambio puede salvar distancia frente al interés de resolver problemas médicos. Los resultados recientes e inesperados del análisis del genoma humano, donde para muchos el tratamiento de las enfermedades humanas descansa en el conocer cada gen o sus productos moleculares directos, reduciendo las leyes de la biología al estudio de sus partes para luego sumarlas al mirar al organismo, ya comienzan a debilitar esta aproximación en la Inmunología y en otras ciencias biológicas. Lograr un binomio consistente reduccionismo - holismo permitiría reestructurar

sus aproximaciones teóricas al dar cabida al estudio de la fenomenología nueva y aportaría mayores recursos en la solución de la problemática médica.

Del paradigma reflexivo al cognitivo en Inmunología.

Las corrientes teóricas principales de la Inmunología contemporánea se pueden resumir en que esencialmente conciben al sistema inmune como un sistema reflexivo. En éste los componentes principales están dados por el objeto (universo de antígenos) sobre el sujeto (universo del repertorio de receptores linfocitarios) ambos en una relación de isomorfismo (a mayor intensidad del objeto, mayor reflejo del sujeto). De lo anterior se evidencia que en el contenido del reflejo no se da al sujeto el estado de su condición base, deduciendo aquí que el reflejo del sujeto será igual, en diferentes momentos y en sujetos en aparente similitud de estado (de salud). La experimentación tiene muchas evidencias en contra, el aumento de señales coestimuladoras en el desafío del sistema inmune con un antígeno dado en un individuo, no lleva directamente a un aumento proporcional de la respuesta inmune específica, más aun, en el caso de algunos antígenos propios, desafíos antigénicos consecutivos llevan a una reducción sustancial en la respuesta inmune. Mucho más difícil de explicar siguiendo los fundamentos de este paradigma resulta la aparición de enfermedades autoinmunes como consecuencia de la ausencia de uno de los componentes del sistema (recordar el ejemplo del animal transgénico para Interleucina 2).

Básicamente en estos modelos se niega la "naturaleza social" de las demostradas interacciones del sistema inmune con sus diferentes componentes y con otros sistemas fisiológicos, éstas con un carácter dinámico y de cambio dialéctico asentado en la experiencia individual (Figura 2a).

¿Pudieran estas últimas características descritas, inherentes al sistema inmune, permitir su

análisis como un sistema cognitivo? La práctica médica, empíricamente, ha demostrado que es apto asumir el axioma de la "no-existencia de enfermedades, sino de enfermos".

Una tendencia teórica emergente en Inmunología, aun con pocos adeptos, asume al sistema inmune conformado sobre la base del reconocimiento de las propias estructuras y asume la normalidad (o salud) como una cualidad emergente y dinámica basada en la experiencia resultante tanto de las interacciones internas como con el universo exterior (Figura 1b, 2b). El hecho de la existencia de memoria inmunológica frente al reto con un antígeno evidencia ese postulado pero aun más; del análisis multiparamétrico del repertorio global de anticuerpos va emergiendo que el patrón de reconocimiento antigénico en sujetos enfermos es único y distintivo de cada individuo, a diferencia del estado de salud caracterizado por la tendencia a la homogeneidad.

Resulta interesante que la nueva tecnología ha permitido develar que realmente el sistema inmune presenta de forma natural, receptores específicos contra antígenos propios, pero no contra todos, ni refleja con la misma intensidad cada uno con los que interactúa. Esa pérdida de isomorfismo del reflejo aporta sustento a la concepción de que el sistema inmune acumula y transmite información. Lo precedente, en un contexto evolucionista y asimilando de conjunto la contribución de la inmunidad en otros sistemas fisiológicos (por ejemplo: los efectos pleiotrópicos de la Interleucina 1 como fiebre, somnolencia, caquexia, resorción de hueso y cartílago, además de las asociadas a la respuesta inmune) induce a asumir más que en un papel evolutivo para defendernos de las infecciones pensar en un papel hemostático y de control interno del sistema inmune.

El propósito del individuo es la individualidad en sí misma y no el propósito respecto al mundo exterior. El medio no selecciona, la selección no es la causa, es la consecuencia de la interacción con el mundo exterior.

Al asimilar al sistema inmune como un siste-

ma reflexivo se concibe al sistema inmune (innato) como sujeto, negando toda retroalimentación e interacciones inherentes a dicho sistema. Sería a modo de comparación con el sistema nervioso, aceptar que tenemos órganos sensoriales para reflejar el mundo exterior pero negar que el propio cerebro tiene historia, sabe que piensa y actúa de acuerdo a la experiencia acumulada.

Paradigma cognitivo. ¿Revolución científica en la Inmunología con repercusión en la inmunoterapia?

Un período en ciencia es "revolucionario" cuando las bases de la disciplina y posiblemente de la ciencia en su totalidad se cuestiona. Ese es el caso en la Inmunología contemporánea donde, desde el paradigma prevaleciente - la teoría de la selección clonal, ha ocurrido una marcada acumulación de resultados incrementares de conocimiento pero a su vez coexiste una cúmulo de fenomenología no explicada, o sólo parcialmente comprendida con esa base teórica.

Los científicos no pueden decidir entre paradigmas alternativos únicamente en base de la razón, argumentos y evidencias, sino que muchos otros factores también contribuyen; esto hace la inconmensurabilidad de los paradigmas. Dos paradigmas pueden en un período de tiempo coexistir y la decisión por la experimentación basada en el paradigma emergente, unido al desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías basadas en el objeto de estudio contribuyen al cambio o revolución.

¿Qué repercusión práctica pudiera tener el paradigma cognitivo en la inmunoterapia?

Autoinmunidad: la acumulación de fenomenología en este campo documenta que la enfermedad autoinmune no ocurre aleatoriamente contra cualquier antígeno propio, sino contra los antígenos que contribuyen a la conformación del repertorio de receptores inmunes durante su ontogenia. De aquí se pudiera asumir que la enfermedad autoinmune ocurre por la existencia de

“huecos” en la organización de ese repertorio inmune lo que conduce al “caos”. Entonces sería prioritaria la “enseñanza” al sistema inmune de los patrones cognitivos y conductuales de su autoreconocimiento fisiológico (por ejemplo: administrando el antígeno propio de tal forma que el sistema aprenda a reconocerlo).

En la antípoda de la consideración anterior se pudieran ver dos situaciones:

Cáncer: cada vez se documenta más la experiencia en torno a que en tumores, lejos de desarrollar nuevos antígenos “tumor asociados”, los que predominan son los antígenos propios. Se puede asumir que el tumor toma ventaja o incluso “refuerza la educación” del sistema inmune para que lo reconozca como una estructura propia. La aproximación en este caso sería “reprogramar el sistema”, borrando su experiencia (por ejemplo: depletando transitoriamente sus componentes) y re-educarlo en presencia de los antígenos mayoritarios del tumor, tomando ventaja del carácter reflexivo isomórfico de un sistema en neo-formación, carente de experiencia (sería ventajoso el uso concomitante de señales coestimuladoras).

Respuesta inmune contra parásitos: está ampliamente fundamentada la ventaja que para su supervivencia toman los parásitos de la expresión de antígenos similares a los propios del individuo. Aquí se pudiera aplicar similar aproximación a la descrita para el cáncer.

Conclusión.

La práctica de la biología, no evoca, normalmente las controversias sobre fundamentos que, en la actualidad, parecen a menudo endémicas (en nuestro caso, entre los inmunólogos). De ahí la necesidad vital a la ciencia de la existencia de paradigmas alternativos, los que en última instancia contribuyen a visiones disyuntivas, a veces complementemente encontradas.

En el caso de los paradigmas en Inmunología aquí discutidos, el paradigma reflexivo liderado por la teoría de la selección clonal y el paradigma cognitivo liderado por la teoría del “homunculus

inmunológico” desarrollada por el Dr. Irun R. Cohen del Instituto Weizmann de Ciencia, más que alternativos pudieran considerarse complementarios.

De este modo, resulta imperioso el desarrollo de nuevas tecnologías y metodologías que permitan el estudio sistemático del sistema inmune basado en el paradigma cognitivo, con las que se considere al sistema inmune en su conjunto, más que a sus partes. Aquí el análisis de la contribución a la inmunidad de los anticuerpos naturales, la inmunología de las bajas afinidades y las propiedades emergentes del sistema inmune, resultan imposterables.

La necesidad de la consideración como “herramienta científica” del paradigma cognitivo emergente, se corresponde con el compromiso social de la Inmunología. Su contribución, de confirmarse, urge a la inmunoterapia.

Bibliografía

- Avrameas, S., B. Guilbert y G. Dighiero (1981). Natural antibodies against tubulin, actin myoglobin, thyroglobulin, fetuin, albumin and transferrin are present in normal human sera, and monoclonal immunoglobulins from multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia may express similar antibody specificities. *Ann Immunol (Paris)* 132C(2): 231-6.
- Bidel, D. J. (1988). *Milestones in Immunology. A Historical Exploration*. Madison, WI, Science Tech Publishers. 1-330.
- Cohen, I. R. (1992). The cognitive paradigm and the immunological homunculus. *Immunol Today* 13(12): 490-4.
- Cohen, I. R. (2000). *Tending Adam's Garden: Evolving the Cognitive Immune Self*. San Diego, California, Academic Press. 1-288.
- Coutinho, A. (1980). The self-nonsel self discrimination and the nature and acquisition of the antibody repertoire. *Ann Immunol (Paris)* 131D(3): 235-53.
- Diccionario Larousse Ilustrado (1998). Barcelo-

- na, Larousse Editorial, S.A. 1-1839.
- Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas (1984). Ciudad de La Habana, Editorial Científico-Técnica. 1-1073.
- Haurly, M., A. Grandien, A. Sundblad, A. Coutinho y A. Nobrega (1994). Global analysis of antibody repertoires. 1. An immunoblot method for the quantitative screening of a large number of reactivities. *Scand J Immunol* 39(1): 79-87.
- Houghton, A. N. (1994). Cancer antigens: immune recognition of self and altered self. *J Exp Med* 180(1): 1-4.
- Hull, D. L. (1996). A revolutionary philosopher of science. *Nature* 382: 203-204.
- Kuhn, T. S. (1971). La estructura de las revoluciones científicas. México, D.F., Fondo de Cultura Económica, S.A. de C.V. 1-320.
- Langman, R. E. y M. Cohn (2000). The self-nonsel discrimination. *Seminars in Immunology* 12: Número completo.
- Lenin, V. I. (1983). *Materialismo y Empiriocriticismo*. Moscú, Editorial Progreso. 1-514.
- Maturana R, H. y F. Varela (1984). *El árbol del conocimiento*. Santiago de Chile, Editorial Universitaria, S.A. 1-171.
- Montero, E., J. F. Amador, R. Perez y A. Lage (2000). Tumor-specific immunotherapy based on dominant models of natural tolerance. *Med Hypotheses* 54(4): 531-6.
- Pérez Tamayo, R. (1996). *Acerca de Minerva*. México, D.F., Fondo de Cultura Económica, S.A. de C.V.
- Rosental, M. y P. Iudin (1973). *Diccionario Filosófico*. Buenos Aires, Ediciones Universo. 1-498.
- Silverstein, A. M. (1989). *A History of Immunology*. San Diego, California, Academic Press, Inc. 1-422.
- Stewart, J. (1996). Cognition = life: Implications for higher-level cognition. *Behavioral Processes* 35: 311-326.

Dr. Enrique Montero

Centro de Inmunología Molecular
Calle 216 esquina a 15, Atabey, Playa,
Ciudad de La Habana,
Apartado Postal: 16040, Habana 11600, Cuba
Teléfono: (53-7) 271 75 25 Extensión 111
Fax: (53-7) 33 50 49
Correo electrónico: enrique@ict.cim.sld.cu