V. INMUNOGENÉTICA

El término de inmunogenética se emplea para indicar aquella parte de la genética que se ocupa de estudiar los fenómenos inmunológicos; es decir, los aspectos genéticos de la reacción antígeno anticuerpo, ya normal, ya patológica (déficits inmunitarios, aberraciones inmunitarias, etcétera).

Por antígenos se entiende toda sustancia capaz de desencadenar la aparición de otra que denominamos anticuerpo; todo organismo multicelular tiene una constitución antigénica determinada que le permite distinguir lo propio de lo extraño, que es expresión de su constitución genética y que, mediante la reacción inmunitaria, le permite defenderse y mantener su integridad frente a otros antígenos exteriores. Esa constitución antigénica es distinta, no sólo entre especies y razas sino dentro de una misma comunidad o familia, de modo que no existen dos individuos antigénicamente iguales; es decir, todos son *alogénicos;* sólo en el caso de gemelos univitelinos con la misma dotación genética, se dice que son *isogénicos*, que antigenéticamente son iuales; también entre animales con elevada frecuencia de endogamia por repetidos cruces (más de cien) entre ellos, llegan a ser entre sí isogénicos.

Reacción inmunitaria.

En condiciones de normalidad la llegada o penetración de un agente extraño en el organismo ocasiona la puesta en marcha de los mecanismos inmunitarios o defensivos: inespecífico y específico, el cual consta de dos etapas [22] (fig. 1).

— Tras un corto período de tiempo aparecen unas sustancias que denominamos anticuerpos que se encargan de neutralizar al agente extraño o antígeno; es la fase inmunitaria inmediata o humoral a cargo de las inmunoglobulinas del suero que sólo reaccionarán con el antígeno que ocasionó su aparición; es decir, serán específicas.

— En segundo tiempo aparecen elementos celulares que constituyen la reacción inmunitaria retardada o celular, la cual tiene gran valor en el mecanismo de rechazo de trasplantes y en las positividades de las pruebas cutáneas.

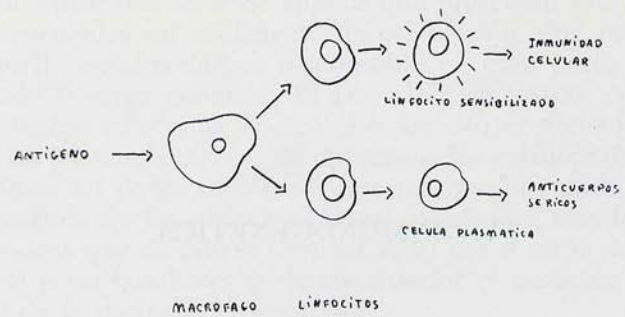


Fig. 1. — Reacción inmunitaria específica. Las células inmunocompetentes producen anticuerpos responsables de la respuesta inmunitaria inmediata; los linfocitos sensibilizados producirán la respuesta inmunitaria tardía.

En la actualidad se acepta que la resistencia frente a los agentes externos consta de factores inespecíficos y específicos, y que ambos parecen estar genéticamente determinados; el componente inespecífico de la respuesta inmunitaria sería multifactorial, poligénico, actuando diversos genes en el mecanismo de defensa. En el campo experimental [14, 15, 16, 17] parecen existir pruebas de la determinación genética de la respuesta específica.

Inmunoglobulinas.

La respuesta inmunitaria frente a un antígeno, en la etapa de reacción inmediata está a cargo de los anticuerpos, que son moléculas proteicas de la fracción gamma o inmunoglobulinas. Conocemos en la actualidad cinco clases que están en cantidades variables en el individuo normal y que intervienen en distintas circunstancias; IgG, IgA, IgM, IgD, IgE; mientras la IgG y la IgM intervienen en los procesos defensivos normales, la IgE interviene en las reacciones de alergia cutánea (rearginas); la IgA interviene en forma específica en la defensa de las mucosas; la cantidad de IgD en el individuo normal es escasa.

La molécula de inmunoglobulina consta de un núcleo fundamental formado por cuatro cadenas de polipéptidos, dos largas o pesadas que se denominan por la letra H y dos cortas o ligeras denominadas con la letra L (Cuadro I);; ambas cadenas están unidas entre sí por enlaces disulfuro. Las cadenas H tienen un punto débil por el cual se pueden romper formándose dos fragmentos, Fd y Fc; este último fragmento puede separarse del núcleo de la inmunoglobulina y quedar el resto de la molécula con el fragmento Fd y la cadena L, constituyendo el

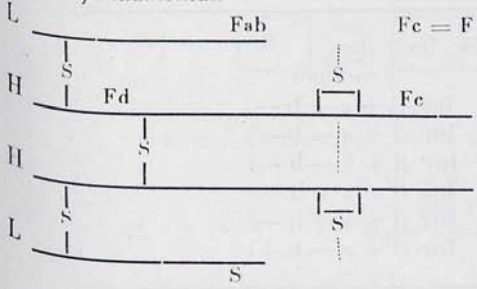
fragmento Fab o S, el cual contiene la parte variable de la molécula de inmunoglobulina donde reside la capacidad antigénica de la misma, por la cual pueden actuar como antígenos aparte de su función de anticuerpos, y por tanto ocasionar reacciones de aglutinación que se han empleado para separar grupos antigénicos distintos. El resto de la molécula o fragmento Fc, también denominado fragmento F es constante en todas las inmunoglobulinas.

CUADRO I

ESQUEMA DEL NÚCLEO DE LAS INMUNOGLOBULINAS Y SUS TIPOS
L = CADENAS LIGERAS. H = CADENAS CESADAS
FD y FC = FRAGMENTOS DE LA MOLÉCULA
S = UNIONES DISULFURO

Inmunoglobulinas
Ig G, Ig M, Ig A, Ig D, Ig E

Núcleo fundamental:



Tipos de cadenas:

+ Cadenas ligeras: k; λ Inespecíficas.
+ Cadenas pesadas: γ; η; α; δ; ε Específicas.

Clases:

Ig G: k, γ λ γ
Ig M: k η, λ η
Ig A: k α, λ α
Ig D: k δ, λ δ

Variedades antigénicas:

— Gm: cadena γ
— Inv: cadena k

Son autosómicas

En las cadenas L hay dos variedades, cadena ligera lammda y cadena ligera kappa (λ) y (k). Están presentes en todas las inmunoglobulinas, y no sirven para su identificación. Las cadenas H sólo son de una clase pero distinta para cada inmunoglobulina, permitiendo así identificarlas; se denominan por la letra griega de cada inmunoglobulina. Según la combinación de las cadenas tendremos distintas clases de inmunoglobulinas (fig. 1).

En la parte variable de la fracción Fab (fragmento de cadena H) se han podido identificar dos grupos o sistemas antigénicos, el sistema Inv [20] y el sistema Gm [25, 11, 21].

Sistema Inv.

Los factores de este grupo se localizan en las cadenas L del fragmento Fab de todas las inmunoglobulinas. Se conocen tres alelos, Inv^1, Inv^a y Inv^b, cuyos alelos se asocian de tal forma que el alelo que tenga el a, el b, o ambos tendrá siempre el 1, pero el que carezca de ellos carecerá del 1. Todas las inmunoglobulinas de un individuo presentan el mismo fenotipo Inv y el tipo de herencia es codominante multifactorial (Cuadro II).

CUADRO II

SISTEMA INV. EXISTEN SEIS GENOTIPOS Y CUATRO FENOTIPOS

Alelos: Inv^{1a}, Inv^{1b}, Inv^1

Genotipos	*Fenotipos*
Inv^{1a} / Inv^{1a}	Inv (1 + a + b —)
Inv^1 / Inv^1	Inv (1 + a — b —)
Inv^{1b} / Inv^{1b}	Inv (1 + a — b +)
Inv^{1a} / Inv^{1b}	Inv (1 + a + b +)
Inv^{1a} / Inv^1	Inv (1 + a + b —)
Inv^{1b} / Inv^1	Inv (1 + a — b +)

Sistema Gm.

Los factores de este grupo son varios y se localizan en el fragmento Fab de la cadena H de la IgG; están genéticamente determinados y controlados por múltiples alelos, de uno o varios locus autosómicos ligados entre sí íntimamente (Cuadro III).

CUADRO III

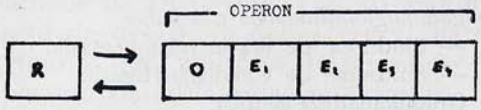
SISTEMA GM. HAY SEIS GENOTIPOS Y CINCO FENOTIPOS
RAZA BLANCA

Alelos: Gm^a, Gm^{ax}, Gm^b

Genotipos	*Fenotipos*
Gm^a / Gm^a	Gm (a + b — x —)
Gm^{ax} / Gm^{ax}	Gm (a + b — x +)
Gm^b / Gm^b	Gm (a — b + x —)
Gm^a / Gm^x	Gm (a + b — x +)
Gm^a / Gm^b	Gm (a + b + x —)
Gm^{ax} / Gm^b	Gm (a + b + x +)

De los distintos factores (a, b, x, c, r, p, etc.), los más conocidos son el a, b y x. Cada molécula de inmunoglobulina (IgG) tendrá sólo los factores que dependan de un solo gen o alelo, de forma que un individuo que fenotípicamente sea Gm (a +, b +, x +) tendrá unas moléculas de IgG que serán Gm (a+, b+), ya que ambos factores se aceptan que dependen del mismo alelo, pero no tendrán moléculas Gm (a+, x+) porque el a y el x son controlados por alelos distintos. Cada molécula de IgG puede decirse que es homocigota para el factor Gm, aunque el individuo sea heterocigoto; pueden existir moléculas de IgG sin factor Gm.

Este sistema Gm presenta diferencias raciales. Pese a la diferencia antigénica en las inmunoglobulinas, no se ha podido demostrar relación entre los grupos antigénicos y las alteraciones inmunológicas genéticamente determinadas.



R: Gen regulador. O: Gen operador. E: Genes estructurales.

Fig. 2. — R: gen regulador. 0: gen operador. E: genes estructurales.

Las diferencias de estructuras y especificidad citadas en las inmunoglobulinas parecen indicar que existen sistemas genéticos diferentes en su síntesis, no sólo para cada inmunoglobulina sino incluso para las distintas cadenas de una misma molécula. Se puede aceptar en forma esquemática, que la síntesis está controlada por un gen regulador que actuaría sobre un conjunto de genes: Operon, en el que hay un gen operador y unos genes estructurales; los genes estructurales sintetizan las cadenas de polipéptidos gobernados o dirigidos por el gen operador, el cual a su vez estaría controlado por el gen regulador que activaría o frenaría la función del operon (fig. 2). Las alteraciones o ausencias de estos grupos repercutirían en el mecanismo normal de síntesis y por tanto en el mecanismo inmunitario.

Timo y patología inmunológica genéticamente determinada.

Entre los distintos objetivos de la inmunogenética figuran el estudio de las anomalías del mecanismo inmunológico, entre las que tenemos los déficits inmunológicos totales o parciales (Cuadro IV) las aberraciones inmunitarias, como son los fenómenos de autoinmunidad y la alergia, el estudio de la tolerancia inmunológica, etc. Los resultados experimentales sobre el mecanismo inmunitario de los animales, sus relaciones con

CUADRO IV
ALGUNOS SÍNDROMES INMUNOLÓGICOS HEREDITARIOS

Alinfoplasia tímica o aplasia timolinfática
— Autosómica recesiva (tipo suizo).
— Ligada al sexo.
Alinfoplasia tímica con inmunoglobulinas normales
— Autosómica recesiva.
— Síndrome de Di George.
Agammaglobulinemia congénita
— Recesiva ligada al sexo (tipo Bruton).
Disgammaglobulinemia congénita
— Recesiva ligada al sexo.
Disgammaglobulinemia adquirida
— Herencia compleja y variable.
Hipogammaglobulinemias asociadas
— Síndrome de ataxia telangiectasia.
— Síndrome de Chediack-Higashi.
Granulomatosis séptica.

la glándula tímica y la comparación posterior con los procesos patológicos del hombre, han permitido conocer algo sobre los mecanismos genéticos de las anomalías inmunitarias.

Cuando se extirpa el timo en épocas muy precoces de la vida embrionaria del ratón, antes de que se hayan diferenciado el resto de elementos linfáticos (Cuadro V)[18], se observa un cuadro caracterizado por fallo en la inmunidad inmediata o humoral y en la tardía o celular, de forma que el animal es capaz de tolerar injertos alogénicos (inmunidad celular), aunque estos son posteriormente eliminados por el fallo de la inmunidad humoral (infecciones) y el animal muere con un cuadro de ruina física y de infecciones. Este cuadro es equiparable al que se ob-

CUADRO V
DESARROLLO DEL TEJIDO LINFOIDE EN DISTINTAS ESPECIES
PERÍODO DE TIEMPO DESDE LA CONCEPCIÓN HASTA LA APARICIÓN DEL TEJIDO LINFOIDE (D = DÍAS; SEM. = SEMANAS)

Especie	*Timo*	*B. Fabricius*	*Bazo*	*Ganglios Linf.*	*Linf. Intestinales*
Aves	10 d	14 d	20 d	—	18 d
Ratón	14 d	—	20 d	20 d	20 d
Conejo	20 d	—	28 d	36 d	40 d
Perro	30 ± d	—	54 d	48 d	60 ± d
Hombre	12 sem.	—	20 sem.	20 sem.	25 sem.

serva en los casos de alinfoplasia tímica o *agammaglobulinemia congénita*, cuadros genéticamente determinados en los que fallan ambos tipos de inmunidad y cuya herencia se acepta que es *autosómica recesiva* para los casos más graves, tipo suizo; recesiva *ligada al sexo para otros casos.*

Si la lesión del timo se realiza cuando ya se han diferenciado los otros sistemas linfáticos, en la época pre o neomatal, el animal presenta normalidad en la cifra de inmunoglobulinas (anticuerpos) pero se hace tolerante a los injertos alogénicos y faltan las reacciones de hipersensibilidad, reacciones dependientes de la inmunidad celular o retardada. Este cuadro de fallo parcial de la inmunidad es superponible en la clínica a los cuadros de *alinfoplasia* tímica con *inmunoglobulinas normales*, que se presenta en la clínica y para los que se acepta una determinación genética con un tipo de herencia *recesiva autosómica.*

Un cuadro similar al anterior con fallo parcial de la inmunidad se presenta en el *síndrome de Di George*, cuadro malformativo en el que se encuentra defecto de desarrollo del tercer y cuarto arcos faríngeos con ausencia del timo, y que clínicamente reproduce la extirpación del timo en estas etapas tardías de la vida embrionaria.

Cuando en las aves se extirpa una formación linfoide situada cerca de la cloaca, que conocemos como Bursa de Fabritius, y que por los estudios de anatomía comparada [10] parece corresponderse con las formaciones linfáticas de las amígdalas palatinas y las placas de Peyer, se presenta un cuadro de fallo inmunitario en el que se conservan las funciones inmunitarias de hipersensibilidad y de rechazo de injertos (inmunidad retardada) pero faltan las reacciones inmunitarias de tipo inmediato. Este cuadro es superponible al que se conoce con el nombre de *agammaglobulinemia congénita tipo Bruton*, donde se encuentran anticuerpos circulantes, pudiendo faltar incluso las insoaglutininas de los grupos sanguíneos y donde se repiten los cuadros infecciosos. El tipo de herencia de este síndrome es *recesiva ligada al sexo.*

La correspondencia entre síndromes clínicos y los estudios experimentales está representada en forma esquemática en la (fig. 3).

A la luz de lo expuesto anteriormente parecen deducirse algunos conceptos (Cuadro VI).

— La existencia de dos tipos de inmunidad, una inmediata humoral a cargo de las inmunoglobulinas (anticuerpos), y otra retardada o celular.

— Que cada tipo de inmunidad depende de sistemas distintos, ya que la destrucción o ausencia de los elementos linfoides periféricos origina un cuadro clínico con fallo de la inmunidad humoral y conservación de la celular, mientras que la destrucción del timo, cuando ya se han diferenciado las formaciones linfoides periféricas, ocasiona ausencia de la inmunidad celular, pero conservación de la inmunidad humoral; tendríamos pues una inmunidad timo-dependiente o inmunidad celular

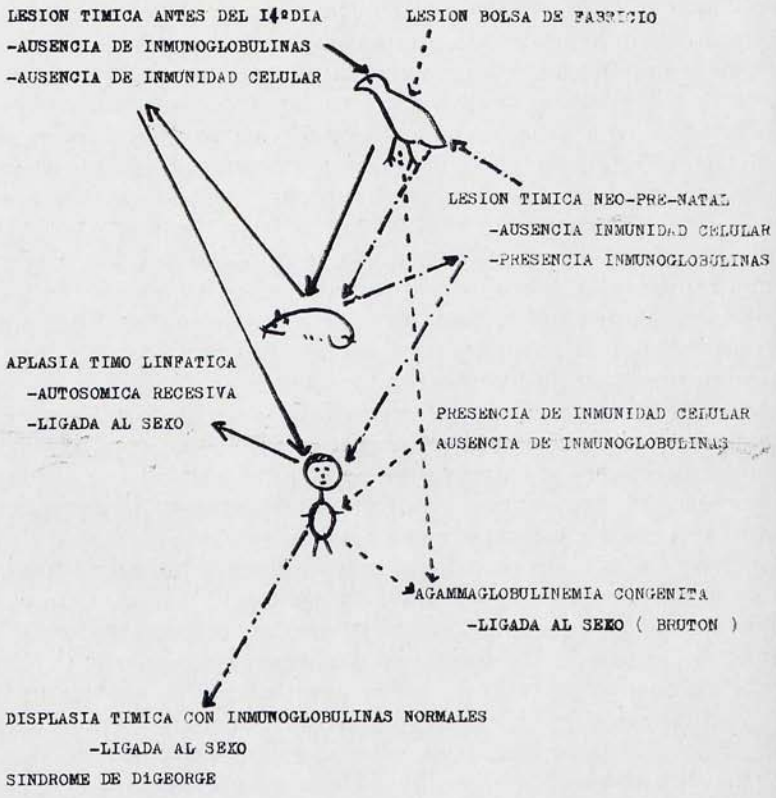


Fig. 3. — Correlaciones entre la clínica y los estudios experimentales en los déficits inmunitarios genéticamente determinados.

Cuadro VI
Conceptos

1. Dos tipos de inmunidad.
   — Inmunidad celular: Linfocitos.
   — Inmunidad humoral: Globulinas.
2. Inmunidad celular: Timodependiente.
   Inmunidad humoral: Formaciones linfáticas.
3. Control tímico de ambos mecanismos.
4. Posibilidad de terapéutica sustitutiva.
5. Ignorancia del mecanismo genético.

y otra inmunidad dependiente del resto de formaciones linfoides o inmunidad humoral, a cargo de las inmunoglobulinas.

— Que ambos tipos de inmunidad están relacionados de algún modo con el timo, ya que su destrucción o ausencia precoz, antes de diferenciarse los elementos linfáticos periféricos, ocasiona un fallo total de la inmunidad. Entramos así en el concepto de la tutela tímica en la inmunidad.

La forma en que el timo efectuaría su tutela es todavía motivo de discusión; para BURNET [3] el timo se encargaría de formar líneas celulares distintas; unas irían a colonizar las áreas timo dependientes de los elementos linfáticos periféricos, los cuales serían responsables de la inmunidad celular y otras evolucionarían a células plasmocitoideas que estarían encargadas de sintetizar las inmunoglobulinas y que, por tanto, serían responsables de la inmunidad inmediata o humoral. Los intentos terapéuticos en el *síndrome de Di George* mediante injertos de timo no parecen estar de acuerdo con esta teoría, ya que en los casos en que el injerto prende, los linfocitos que aparecen con recuperación de la inmunidad celular no pertenecen al dador sino que son del receptor, como lo prueban los estudios cromosómicos efectuados; el timo pues, en estos casos, no da los elementos celulares de la inmunidad. De ahí surge la teoría de que la acción del timo no sería proporcionar las células, sino que él proporcionaría algún elemento de naturaleza humoral que sería necesario para que la célula se diferencie en uno u otro sentido inmunitario [1, 4, 90].

MECANISMO GENÉTICO.

Si aceptamos la existencia de genes responsables del normal desarrollo de la glándula tímica y de los órganos linfoides, es posible su alteración por mutación o ausencia, ocasionándose los cuadros de déficits inmunitarios globales. En el caso de los déficits aislados de la inmunidad, como sucede en las disgammaglobulinemias, algunas de las cuales se aceptan están genéticamente determinadas (tipos I, II y III), y en las alteraciones inmunitarias con normalidad de inmunoglobulinas y de inmunidad celular, en las que no se produce la respuesta inmunitaria frente a determinados antígenos (*síndrome de Wiskott-Aldrich*), es preciso aceptar otro mecanismo.

Si recordamos los mecanismos genéticos de las inmunoglobulinas con el concepto de que cada inmunoglobulina tiene un control de síntesis diferente por depender de genes distintos, y que incluso en la misma molécula cada cadena e incluso distintas partes de ellas tienen control genético distinto, es lógico pensar que las alteraciones aisladas de estos genes determinaran fallos o alteraciones inmunitarias aisladas, pudiendo presentarse disgammaglobulinemias incluso con tipos específicos de cadenas [2] genéticamente determinadas. Por este mecanismo pueden ser ex-

plicables las anomalías inmunitarias que acompañan a ciertas cromosomopatías, ya que las delecciones y traslocaciones causarían pérdidas de genes, que podrían estar implicados en el mecanismo genético de las inmunoglobulinas.

El conocimiento de que las especificidades Gm e Inv dependen de genes autosómicos, hacen necesario encontrar un mecanismo que explique la existencia de déficits inmunitarios genéticamente ligados al sexo.

Una explicación podría ser la existencia de un gen regulador del operon encargado de la síntesis de las inmunoglobulinas, que estaría localizado sobre el cromosoma sexual X, y cuya alteración o ausencia repercutiría sobre el resto de genes (operador y estructurales), dando los cuadros ligados al sexo; cuando la anomalía afectase el gen operador o algún gen estructural, tendríamos los cuadros de herencia autosómica.

Otro mecanismo sería la existencia de un gen recesivo sobre el cromosoma X que sería responsable de la síntesis de un sustrato necesario para el normal funcionamiento de las células encargadas de la síntesis de los anticuerpos, y que al estar lesionado faltaría, dando el correspondiente *síndrome ligado al sexo.*

Dentro de los cuadros de déficits inmunitarios genéticamente determinados, se tiende a incluir algunas disgammaglobulinemias adquiridas por la elevada frecuencia de patología inmunitaria en los familiares (atritis reumatoides, lupus, trombocitopenias, presencia de anticuerpos antinucleares, etc.), y por la elevada frecuencia de consanguinidad. El mecanismo genético en estos casos se explicaría por la presencia de un gen patológico en estado heterocigoto que no manifestaría la enfermedad pero sí algunos equivalentes.

En el caso del *síndrome de Wiscott-Aldrich,* donde existe una incapacidad para reconocer a los antígenos de naturaleza proteica, existiría un gen responsable de la síntesis de algún elemento esencial, para algunos un preanticuerpo; la ausencia o alteración del gen sería responsable del fallo de esta etapa. El tipo de herencia de este síndrome, *recesivo ligado al sexo,* hace pensar que esté localizado sobre el cromosoma X volviendo a los conceptos anteriores.

Tolerancia inmunológica.

La propiedad o capacidad de aceptar antígenos sin presentar reacción inmunitaria antígeno-anticuerpo recibe el nombre de tolerancia inmunológica.

El individuo portador de su constitución antigénica, posee lo que se denomina tolerancia inmunológica natural, ya que tolera sus propios antígenos. Esta tolerancia se observa también entre los gemelos univitelinos de forma que entre ambos se pueden realizar trasplantes de tejidos sin que se presenten reacciones inmunitarias de rechazo. Esta tole-

rancia es debida a que tienen una constitución genética similar y los antígenos tisulares son aceptados como propios.

En el campo experimental también se observa una tolerancia natural entre los animales procedentes de cepas endogámicas, ya que los entrecruzamientos múltiples realizados entre ellos han hecho que su dotación genética sea prácticamente indéntica y que entre ellas se toleren los trasplantes.

Esta tolerancia no se presenta si existen diferencias genéticas tisulares; es decir, si los genes encargados o responsables de los antígenos (genes de histocompatibilidad) son distintos. Cuando a un embrión se le inyectan antígenos de un animal adulto de la misma especie, el animal tolera el injerto, pero tras su nacimiento aparece un cuadro clínico de desnutrición, diarreas, alteracione cutáneas, etc., que culmina con la muerte; este fenómeno se conoce con el término de *Runt Disease* o enfermedad residual y es debida a que si bien el embrión aceptó los antígenos del dador, sin formar anticuerpos contra ellos, las células inmunocompetentes del dador reaccionan contra los del receptor ocasionando el cuadro de enfermedad residual. Es la intolerancia del dador frente al receptor.

Si se administran antígenos de un animal adulto a otro se observa que, si bien en un principio el injerto (piel, por ejemplo) parece prender e incluso aparece vascularización, pasados unos días el injerto se desprende y falla. Si posteriormente en el mismo animal repetimos la experiencia el rechazo se repite pero más rápidamente, ya que el animal estaba sensibilizado, tenía anticuerpos específicos que se encargan de eliminar el injerto rápidamente. Se habla en estos casos de una intolerancia inmunológica del receptor frente al dador.

Si la inyección de tejido se realiza entre dos embriones de la misma especie (por ejemplo, inyección de tejido linfático), el embrión no muere y posteriormente acepta cualquier clase de tejido del animal dador; se ha establecido una *tolerancia inmunológica adquirida*, y el animal que recibe el tejido embrionario presenta una quimera; es decir, que posee los antígenos tisulares propios y los del dador, de ahí que reconozca a estos últimos como propios.

El establecimiento de la tolerancia, tanto natural como adquirida, en la etapa embrionaria parece estar directamente relacionada con el timo al igual que el resto de los fenómenos inmunitarios. Los antígenos propios, tanto como los extraños, son capaces de estimular desde su aparición a las células inmunocompetentes, pero el timo se encarga de destruir las células sensibilizadas antes de que proliferen y puedan colonizar los órganos linfoides, faltando de esta forma la reacción posterior y estableciéndose la tolerancia inmunológica. Todo antígeno de idéntica constitución podrá ser aceptado como propio por carecer el organismo de células inmunocompetentes contra él.

AUTOINMUNIDAD.

El fallo de la tolerancia inmunológica natural de un individuo constituye lo que conocemos como autoinmunidad: la aparición de anticuerpos frente a los propios tejidos, dando lugar a una serie de cuadros clínicos en los que se invoca como responsable a la autoinmunidad (Cuadro VIII).

CUADRO VII
MECANISMOS DE AUTOINMUNIDAD

— Falta de contacto con antígenos propios.
— Alteración de los propios tejidos.
Por mutación antigénica espontánea.
Por acción de un agente externo.
— Mutación de la célula inmunocompetente.
— Liberación de clones inmunocompetentes prohibidos.
— Determinación genética + Factores ambientales.
Por déficit inmunitario.
Por tolerancia a los agentes infecciosos.

CUADRO VIII
ENFERMEDADES POR AUTOINMUNIDAD

= *Autoanticuerpos frente al tejido conectivo.*
- — Lupus eritematoso.
- — Artritis reumatoide.
- — Esclerodermia.
- — Poliarteritis nudosa.

— *Autoanticuerpos órgano* = específicos.

Células rojas	= Anemia hemolítica adquirida.
Corteza adrenal	= Enfermedad de Addison.
Colon	= Colitis ulcerosa.
Mucosa gástrica	= Anemia perniciosa.
Músculo	= Miastemia grave.
Páncreas	= Pancreatitis idiopática.
Esperma	= Infertilidad masculina.
Tiroides	= Desórdenes oculares varios.
Uvea	= Tiroiditis idiopática.

Se han citado distintos mecanismos responsables de la aparición de la autoinmunidad (Cuadro VII); así se invoca la falta de contacto entre un determinado tejido u órgano y el resto del organismo de forma

que al ponerse en contacto posteriormente con el sistema inmunocompetente no sería reconocido como propio y se organizaría el cuadro de autoinmunidad (ejemplo: el cristalino). Otro mecanismo sería que alguna célula sensibilizada contra los propios tejidos en la etapa embrionaria escapase a la purga del timo (fig. 4), fuese a colonizar las áreas timodependientes y en un momento dado empezasen a proliferar atacando al tejido; representaría un fallo de los mecanismos inmunitarios. La alteración o mutación de las células inmunocompetentes ocasionaría la aparición de anticuerpos anómalos que actuarían contra los tejidos; también la mutación de las células de los tejidos haría parecer extrañas frente a los sistemas inmunitarios, mutación que podría ser espontánea o provocada por distintos agentes.

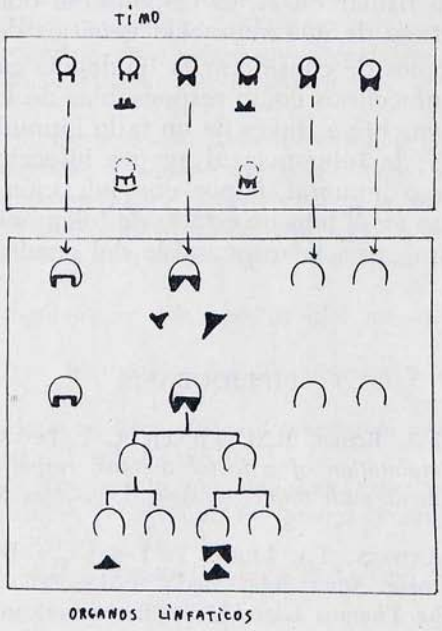


Fig. 4. — Esquema mostrando la acción neutralizante del timo para las células que reaccionarían frente a los propios antígenos; las que escapan a la "purga" pueden proliferar en un momento dado. (3)

Si bien estos conceptos patogénicos de la autoinmunidad deben ser valorados, se tiende a aceptar que la autoinmunidad es una anomalía inmunológica genéticamente determinada, en la cual se interfieren los factores genéticos con los ambientales.

La predisposición genética a las enfermedades autoinmunes ha sido demostrada en los animales; así, se ha observado una cepa de ratones de Nueva Zelanda, cepa NZB en la cual el 100 por ciento de los machos y casi el 100 por ciento de las hembras presenta un cuadro clínico similar al de la anemia hemolítica por autoinmunidad de la especie humana [13]; presentan hipergammaglobulinemia, hiperplasia de los centros germinales de los ganglios linfáticos (zona subcortical o timodependiente rica en folículos linfáticos linfoproliferativos); ;el timo está alterado presentando gran actividad no sólo linfocitaria sino también plasmocelular. Los cruces con otras cepas (NZW) [12] daba híbridos con afectación de naturaleza autoinmune en el 100 por ciento de los casos. Si del animal afecto se realizaba un trasplante de tejido tímico a otro ratón sano, en éstos se desarolla también la enfermedad lo cual hace pensar que el timo o alguna sustancia tisular de él, es responsable del proceso de autoinmunidad [17]; se trataría de una alteración genética del timo.

Por último hemos de considerar la tendencia cada vez mayor a valorar los agentes infecciosos como responsables de los procesos de autoinmunidad, posiblemente a través de un fallo inmunitario genéticamente determinado [5, 8, 6, 7]; la tolerancia al agente infeccioso por ese fallo de inmunidad celular o humoral, o por una infección por vía trasplacentaria que ocasionase en el feto un estado de tolerancia inmunitaria frente al agente infeccioso, sería la responsable del cuadro.

BIBLIOGRAFÍA

1. August, C.S.; F.S. Rosen, R.M. Filler, C.A. Janeway, B. Markowski y H.E.M. Kay: *Implatation of a foetal thymus, resporing inmunological competence in a patient with thymic aplasia (Digeorges Syndrome)*, Lancet, 11: 1210, 1968.
2. Barth, W.F.; Asofsky, T.J. Liddy, Y. Tanaka, y D.S. Rowe: *Anantibody Deficency Syndrome*. Amer. Jour. Med. 39:319, 1965.
3. Burnet, M.: *The Thymus Gland*. Scientific American, 207:50, 1962.
4. Cleveland, W.W.; B.J. Fogel, W.T. Brown y H.E.M. Kay: *Foetal Rhymic transplant in a case od Di George's syndrome*. Lancet, 2:1211, 1968.
5. East, J.; D.M.V. Parrot, F.C. Chesterman y A. Domerance: *The aparence of a hepatotrophic virus in mece thymectomizet at birt*. J. Explt. Med., 118: 1069, 1963.
6. Fundenberg, H.H. y K. Hirschhorn: *Agammaglobulinemia: some current concepts*. Med. Clín. N. Amer., 49:1533, 1965.
7. Fundenberg, H.H.: *Inmunologic deficency, autommune disease and lymphoma observations, implications and speculations*. Art. Rheum. 9:464, 1966.
8. Gajdusek, D.C.; J.J. Bibbs y M. Alpers: *Experimental transumission of a Kurn*. Nature, 209:794, 1966.

9. Gatti, R.A.; H.D. Allen, H.J. Menwissen, R. Hong y R.A. Good: *Inmunological reconstitution of rex-linked lymphopenic inmunological deficency.* Lancet, 2:1366, 1968.
10. Godd, R.A.; J. Finstad, H. Gewure, M.D. Cooper y B. Pollara: *The development of inmunological capacity in Philogenetic perspective.* Amer. Jour. Dis. Child. 114:477, 1967.
11. Grubb, R. y A.B. Laureil: *Hereditary serological human serum groups.* Acta Patts. Microb. Scand., 39:390, 1966.
12. Helyer, B.J. y J.B. Howie: *Renal dissease associated with positive lupus erythemotorus test in a cross bred strain mice.* Nature, 197:197, 1963.
13. Helyer, B.J. y J.B. Howwie: *Spontaneus autoinmune disease NZB/B_1.* Brit. J. Haem., 9:119, 1963.
14. Levine, B.B.; A. Ojeda y B. Benacerraf: *Studies on artificial antigens III the genetic control of the inmune response to hepden poly-l-lysine conjugates in guinea pigs.* J. Exp. Med. 118:953, 1963.
15. Levine, B.B. y B. Benacerraf: *Studies on antigenecity. The relation ship between in vivo and in vitro enzymatic degradability of haptens polylysine conjugates and thein antigenicities in ghinea pigs.* J. Exper. Med., 120:955, 1964.
16. Levine, B.B. y B. Benecerraf: *Genetic control in guinea pigs of immune-response to conjugates of haptens and poly-l-lisyne.* Science, 147:517, 1965.
17. McDevitt, H.O. y M. Sela: *Genetic control of the antobody response I: Demonstration of determinant specific differences in response to synthetic polypptide antigens in two starins of inbred mice.* J. Exp. Med., 122:517, 1965.
18. Miller, J.F.: *Inmunity in the phoetus and new-born.* Brit. Bull., 22:21, 1966.
19. Rof Carballo, J.: *Inmunoglobulinas y sistemas tutelares.* Bol. Pat. Méd., 9:65, 1969.
20. Ropartz, C.; J. Lendir, Rivati: *Anew inheritable property of juman serathe Inv. Factor.* Nature, 189:586, 1961.
21. Speyiberg, A.G.: *Progress in the study og genetically determined human gamma globulyn types* (The Gam., Inv groups. Progres in Medical Genetics. II. Pl. Steinberg, Baearn, 1962).
22. Raimona, D.A. y M.D. Peterson: *Allergy. Status and perspective.* J. Pediatrics, 73:436, 1968.