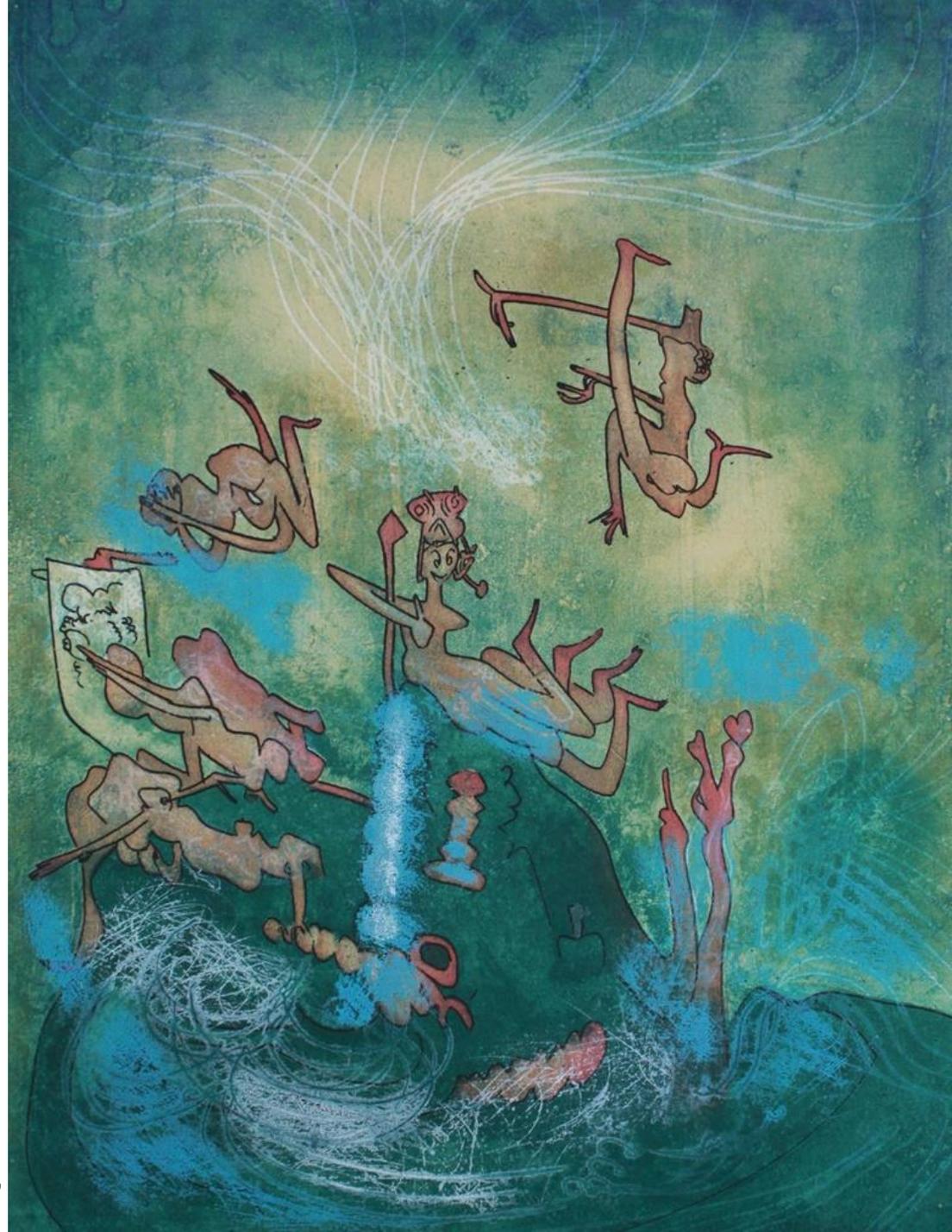


Antecedentes históricos en el desarrollo de la Inmunología II

II Tecnología
Médica 2020

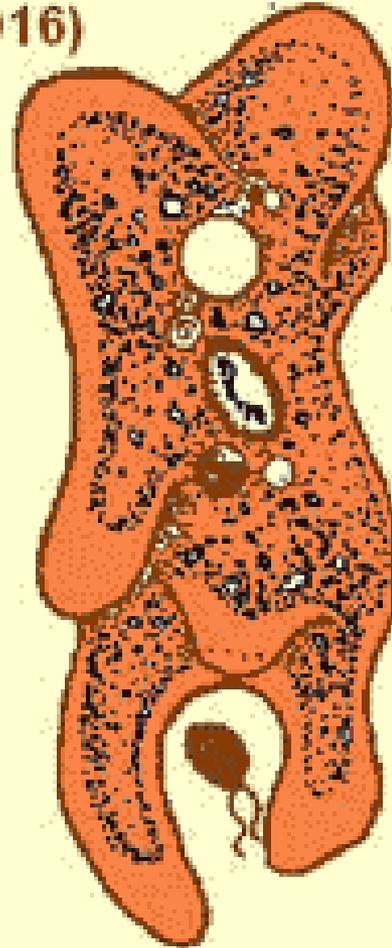
Prof. Inés Pepper

Roberto Matta (1911-2002),



Células en la inmunidad

Elie Metchnikoff (1845-1916)

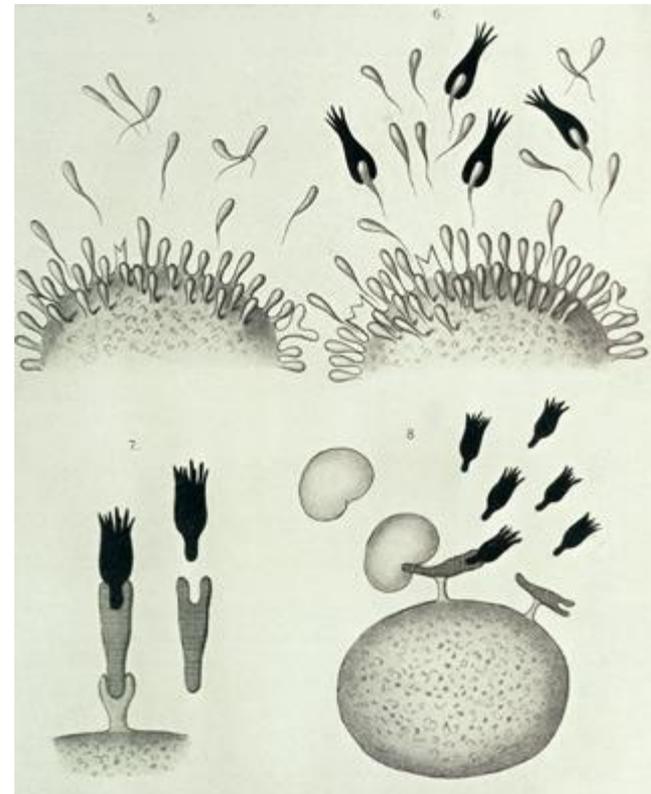
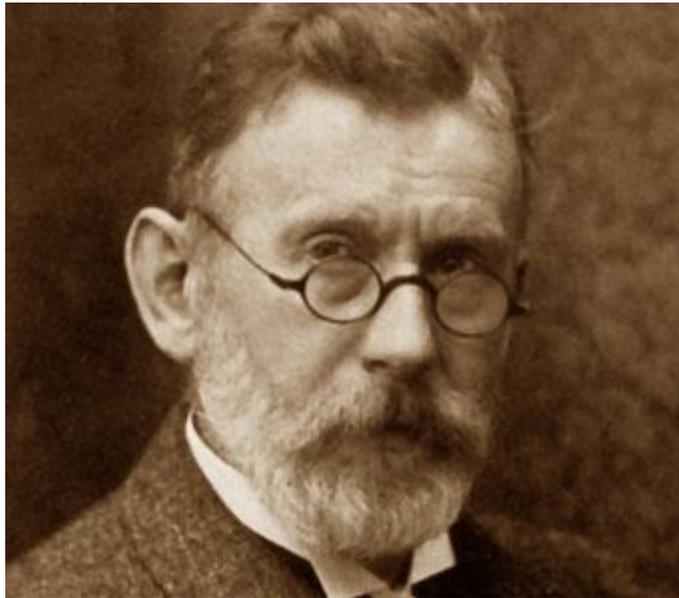


describe la Fagocitosis

Moléculas del suero en la inmunidad

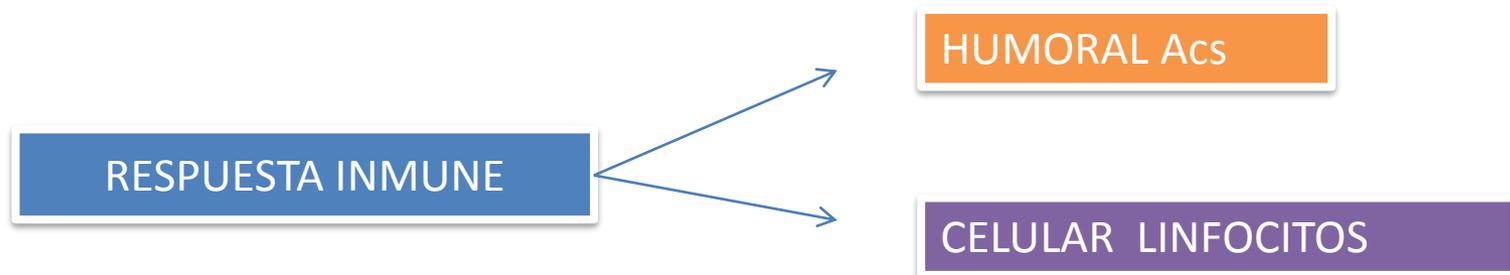
El trabajo clásico de Ehrlich sobre la titulación de los anticuerpos anti-difteria y la toxina diftérica en 1897 demostró que los anticuerpos, más que un concepto, son una sustancia que se puede sentir y estudiar en los tubos de ensayos.

En 1896, se descubre la aglutinación bacteriana y Ehrlich en 1900 formula su teoría sobre las cadenas laterales para explicar la función de los anticuerpos, los antígenos y el complemento; además de ilustrar su teoría, afirmaba que los anticuerpos y el complemento eran sustancias reales con receptores para explicar su mecanismo de acción



Conceptos claves obtenidos por estos investigadores

1. Existen mecanismos que dan cuenta de la defensa del organismo frente a la intromisión de microorganismos de diversa índole.
2. Existe memoria en los mecanismos de defensa que les permiten impedir que el individuo vuelva a padecer la misma enfermedad. Aparece el concepto de Inmunidad Humoral y Celular.
3. Se puede obtener una resistencia a las infecciones si se pone en contacto al individuo con los microorganismos modificados o con parte de ellos (vacunacion).
4. Estos mecanismos pueden radicar en el suero de los animales infectados o en sus células y ser transferidos de un animal que respondió a ese microorganismo a un animal que no lo ha recibido mediante suero o células.

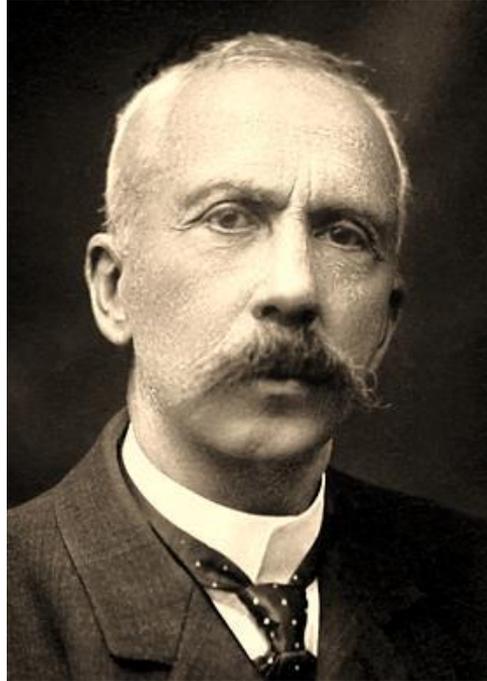


Otras contribuciones importantes



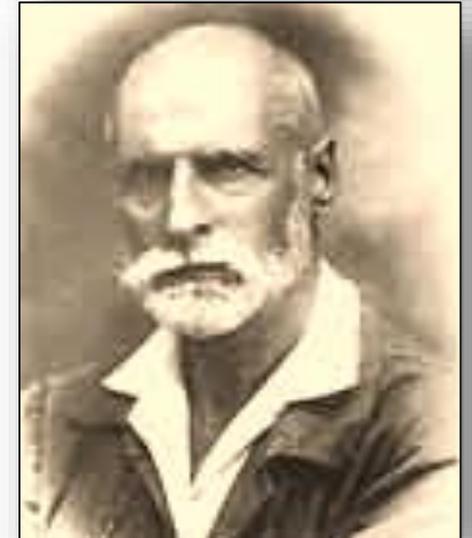
Ilyá Ilich Mechnikov 1845-
1916)

Describió por primera vez la
facocitosis



Charles Robert Richet 1850
– 1935.

Describió las reacciones
anafilácticas abriendo el
campo de investigación de
la inmunopatología



Emile Roux y Alexandre
Yersin en 1888 aislaron
la toxina diftérica, que es
considerada como la
primera caracterización
de un antígeno

MHC

En 1936 Peter Gorer fue el primero que describió un complejo de histocompatibilidad en ratones. Su investigación fue seguida por quién planteó que el rechazo de tejidos por el ratón era debido a incompatibilidad en algunos antígenos. Este MHC fue denominado «H-2» (en honor al antígeno 2 descrito por Gorer) y es similar al MHC de varias especies.^{[35](#)}

Peter Gorer



George Snell

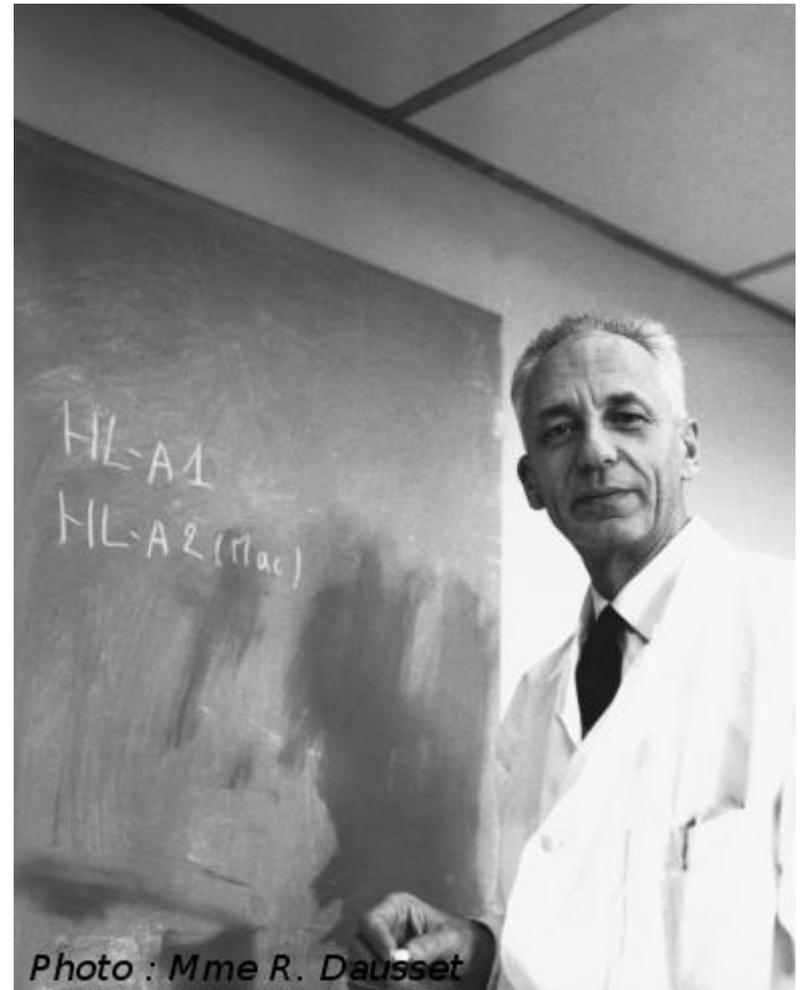


En 1952, Jean Dausset planteó la hipótesis de que un sistema de histocompatibilidad similar al de los glóbulos rojos debía estar presente en los glóbulos blancos.

Logró demostrarlo con la aglutinación de leucocitos en el suero de un paciente politransfundido.

Su trabajo al respecto le valió el Premio Nobel en 1958

La primera identificación concreta de un producto del MHC, fue hecha en el año 1958, mediante el estudio de suero reactivo. Se identificó el antígeno MAC, correspondiente al actual HLA-A2. En los años 1960, el polimorfismo fue confirmado con el trabajo de Jon van Rod, Rose Payne y Walter Bodmer, quienes describieron los antígenos 4a y 4b (Bw4 y Bw6), y los HLA-A2 y HLA-A3 en un estudio de mujeres multíparas.⁵



Tolerancia inmunológica

- Loyd D. Felton demuestra la tolerancia inmunológica en ratones al inyectarles grandes dosis de polisacáridos de neumococo. 1942.
- Peter Medawar y Frank Macfarlane Burnet desarrollan la teoría de la tolerancia inmunológica adquirida.
- F. Macfarlane Burnet y David W. Talmage postulan la teoría de la selección clonal. 1944.
-



Medawar



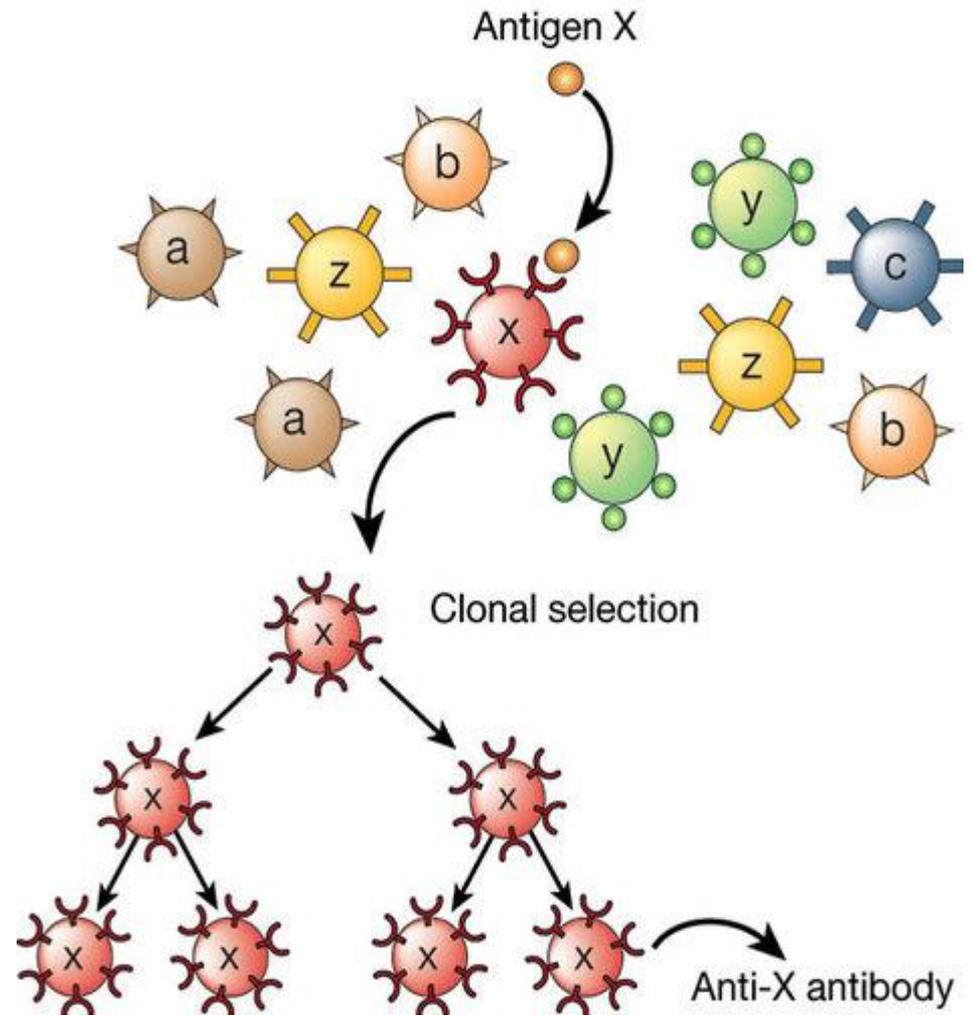
Talmage



Burnet

La Teoría de la selección clonal postulada por M. Burnet, establece que :

1. Los animales contienen numerosas células denominadas linfocitos.
2. Cada linfocito responde a un antígeno particular en virtud de la presencia de receptores de superficie específicos.
3. Al contactar al antígeno para el cual es específico el linfocito es estimulado a proliferar (expansión clonal) y diferenciarse.
4. El clon linfocitario expandido es responsable de la respuesta secundaria mientras que las células (efectoras) diferenciadas secretan anticuerpos.





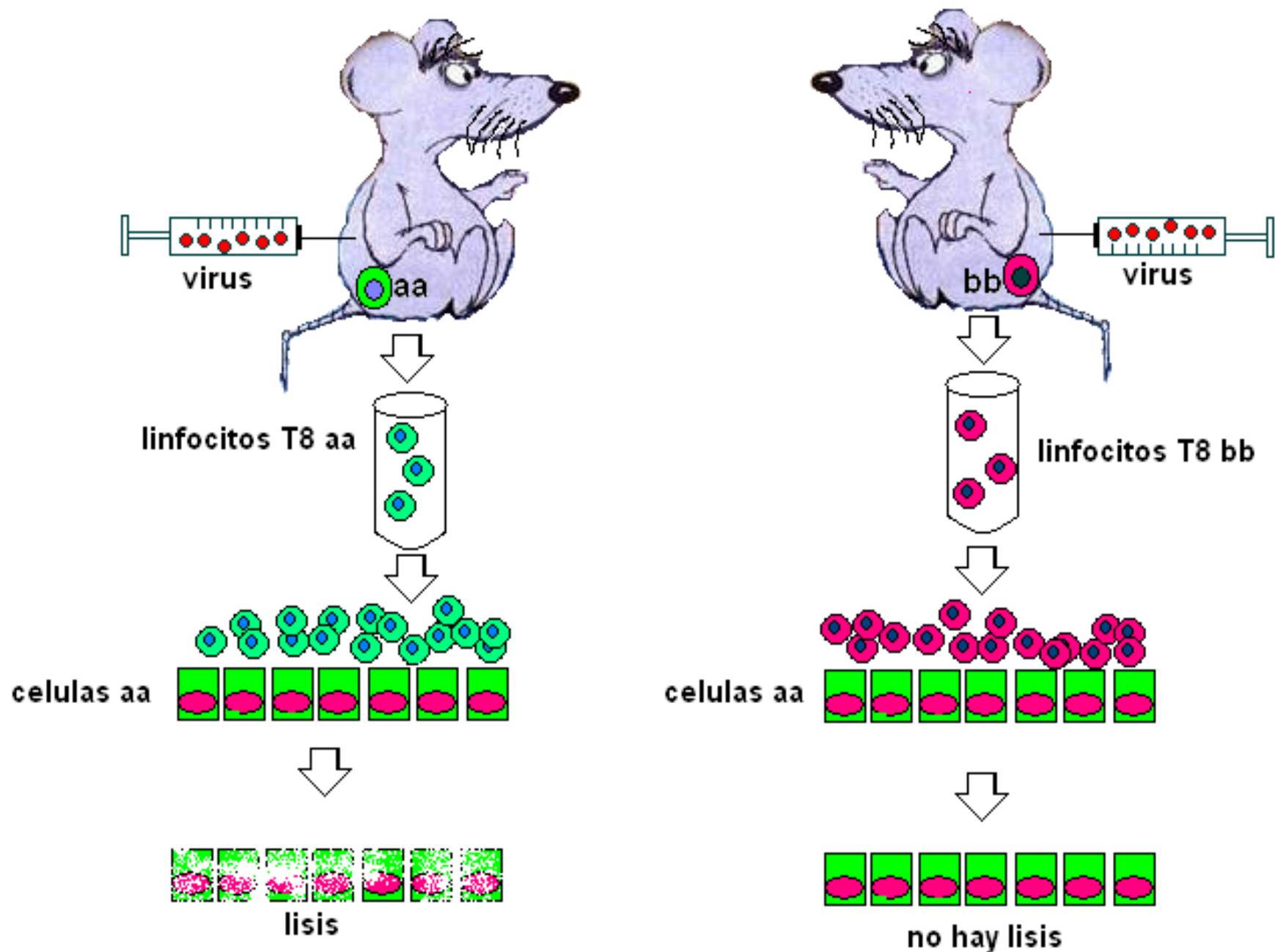
Peter Doherty

En 1973 d.C. Peter Doherty y Rolf Zinkernagel demostraron las bases del reconocimiento antigénico por las células del sistema inmune (*Premio Nóbel, 1996*). La demostración que linfocitos reconocen los antígenos de virus y del *Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC)* para matar las células infectadas, estableció la especificidad del sistema inmune celular.



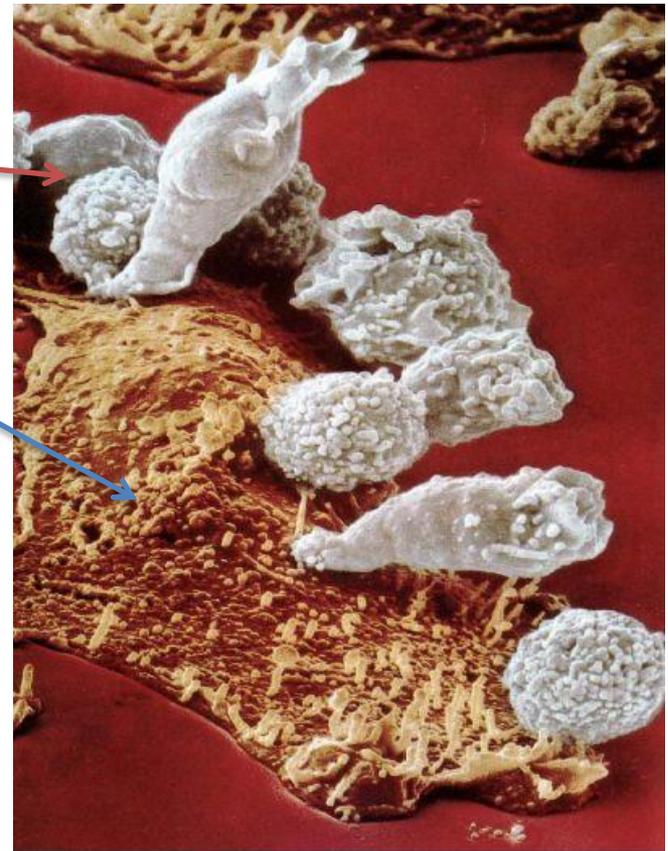
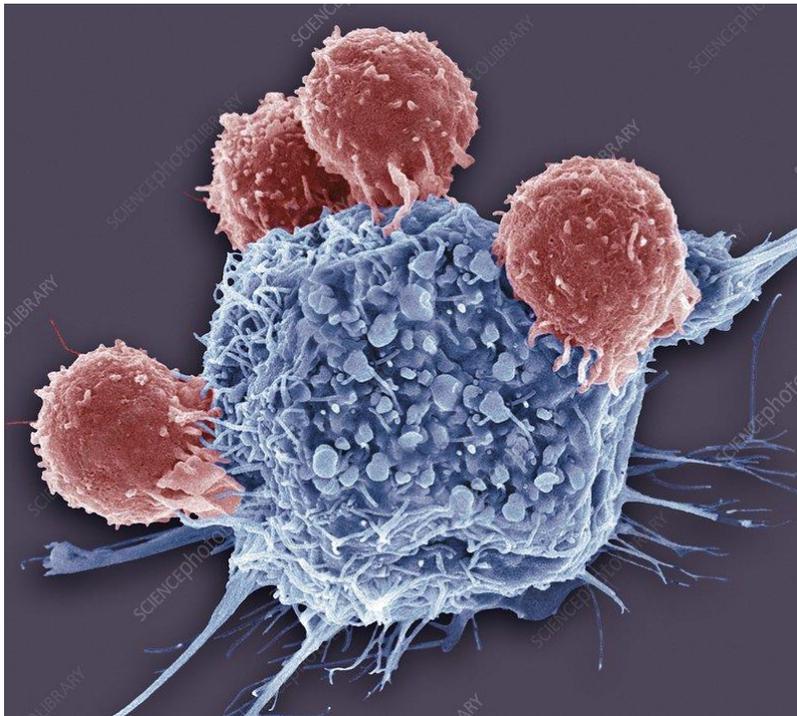
Rolf Zinkernagel

EXPERIMENTO DE ZINCKERNAGEL Y DOHERTY



Acción citotóxica de
linfocitos TCD8
en una célula cancerosa.

Reconocen los neo-antígenos de la célula
en MHC clase I y liberan moléculas que
producen su muerte.



https://www.youtube.com/watch?time_continue=65&v=ntk8XsxVDi0

ESTRUCTURA DE ANTICUERPOS

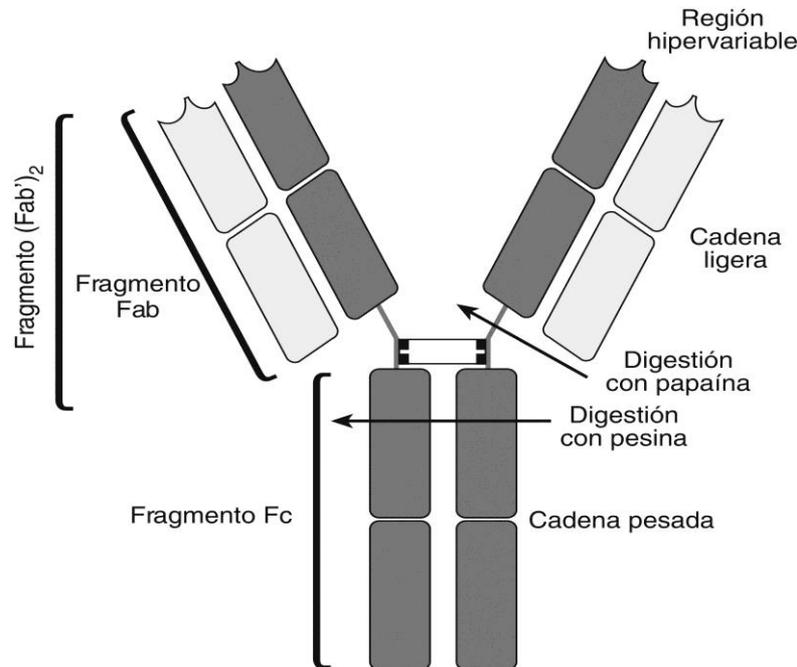
Rodney Porter compartió el premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1970 con Gerald M. Edelman (1929), quien empleó una estrategia similar pero con diferente táctica para resolver el problema de la estructura de los anticuerpos. El primer trabajo publicado sobre este tema también apareció en 1959. Sin embargo, uno más desarrollado y definitivo apareció en 1961



Gerald M. Edelman
(1929 -)



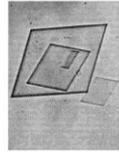
Rodney R. Porter
(1917 - 1985)





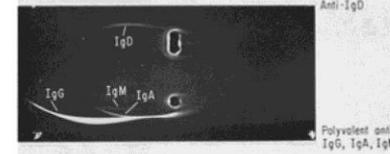
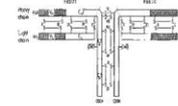
Aplicación de la inmunquímica en el estudio de los anticuerpos: Svante Arrhenius.

DESCRIPCION DE LA ESTRUCTURA DE LOS ANTICUERPOS

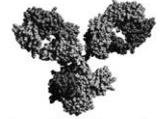


Caracterización de las regiones Fab y Fc de los anticuerpos: Rodney R. Porter.

Demostración de que los anticuerpos están formados por dos cadenas polipeptídicas pesadas (H) y dos ligeras (L): Gerald M. Edelman



Aislamiento y caracterización de la IgD: David S. Rowe y John L. Fahev.



Introducción de los anticuerpos monoclonales al armamento terapéutico.



Identificación y caracterización de la IgE como mediador de los procesos alérgicos: K. Ishizaka, T. Ishizaka y M.M. Hornbrook.



Descubrimiento de una propiedad "antitóxica" del suero: E. von Behring y S. Kitasato.



Introducción del término "anticuerpo": Paul Ehrlich.

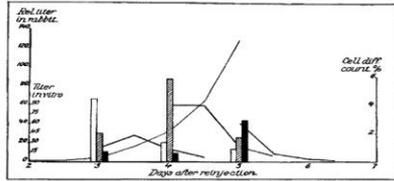
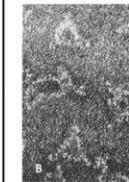


FIG. 1. ANTIBODY PRODUCTION IN VITRO BY SPLEENIC TISSUE, IN RELATION TO CYTOLOGICAL PICTURE AND SERUM ANTIBODY TITER. LARSEN & JEB

Asociación de las células plasmáticas con la producción de anticuerpos: Astrid Fagraeus.



Caracterización del fragmento F(ab')2 mediante la digestión de anticuerpos con pepsina: Alfred Nisonoff.

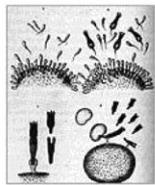


Comprobación de la estructura en Y de los anticuerpos por microscopía electrónica: R. C. Valentine y N. M. Green.

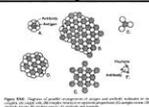
1845 1890 1891 1900 1907 1934 1939 1940 1941 1948 1951 1959 1960 1963 1964 1965 1966 1967 1974 1975 1992



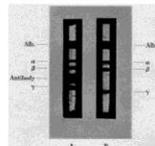
Identificación de la proteína de Bence-Jones: Henry Bence Jones.



Presentación de la teoría de las cadenas laterales para explicar la formación de anticuerpos: Paul Ehrlich.



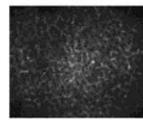
Teoría sobre el mecanismo de unión antígeno - anticuerpo: J.R. Marrack.



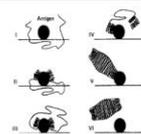
Los Anticuerpos migran en la región gamma en la electroforesis: A. Tiselius y E. A. Kabat.



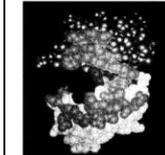
Propuesta de que las proteínas del mieloma son la contraparte de las inmunoglobulinas normales: Henry G. Kunkel.



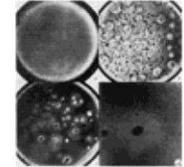
Introducción de la inmunofluorescencia: Albert Coons.



Teoría sobre la estructura y proceso de formación de anticuerpos: Linus Pauling.



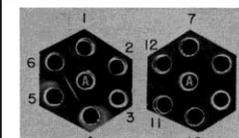
Teoría de la diversidad de las inmunoglobulinas: Susumu Tonegawa.



Desarrollo de hibridomas y Anticuerpos Monoclonales: G. Köhler y C. Milstein.

Proposed terminology	IgG or γ G	IgA or γ A	IgM or γ M
Previous terminology	γ γ_2 γ_4 γ_5 y 6-6S γ	γ_1 A β_2 A	γ_1 M β_3 M 1S5 y γ -macroglobulin iota-

La OMS, propone la nomenclatura de las inmunoglobulinas

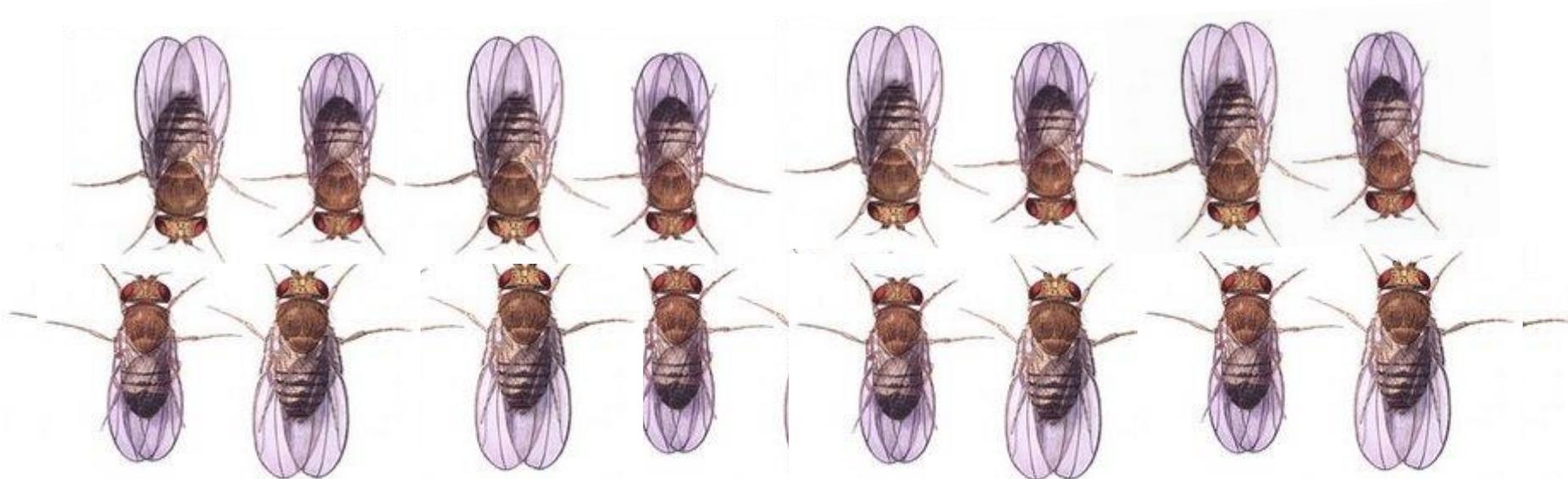


Identificación de los idiotipos de los anticuerpos de manera independiente: Henry G. Kunkel y Jackes Oudin.

Inmunidad innata

- Receptores tipo Toll : descubiertos inicialmente de la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*) son los responsables del reconocimiento de varias vías de patrones de reconocimiento de patógenos

(*pathogen-associated molecular patterns*) PAMPS expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos y reconocidos por receptores Prr de las células del huésped. 1996



Inmunidad innata

Charles A. Janeway Jr.,



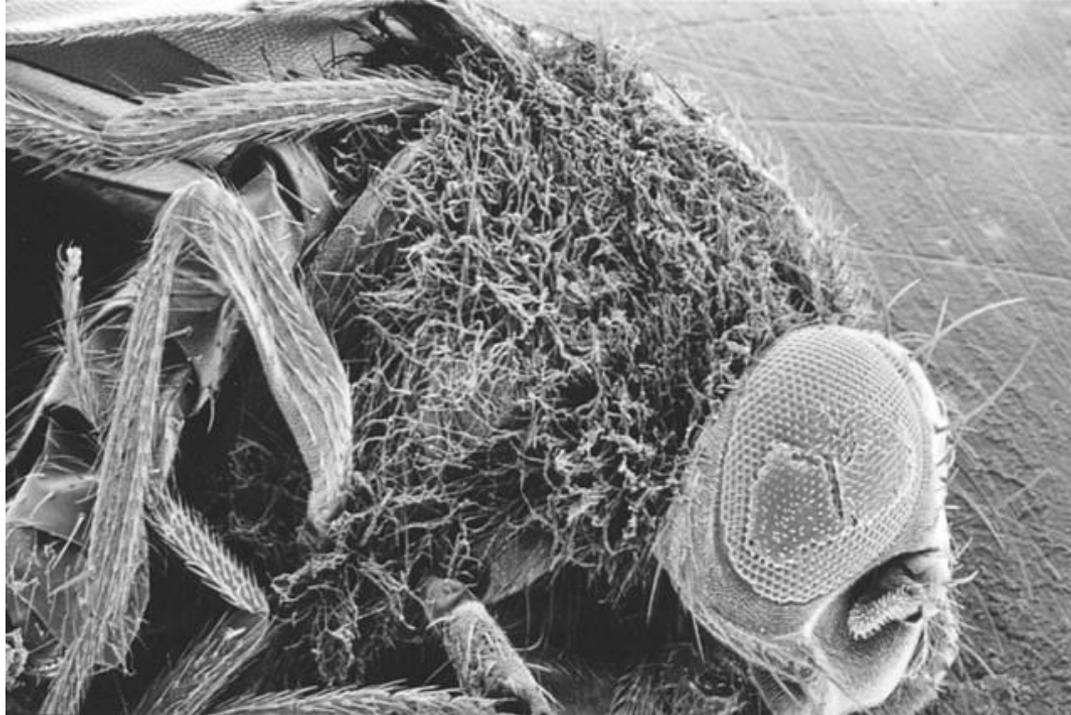
Hipótesis de reconocimiento de patrones moleculares ." 1989

Ruslan Medzhitov



Receptores tipo Toll (TLR) en el proceso de sensor infecciones microbianas y los mecanismos que operan en la activación de la inflamación y respuesta inmune

El receptor Toll de la mosca *Drosophila* juega un papel importante en el desarrollo embrionario en cuanto al eje dorso-ventral. En fases más tardías del desarrollo, controla la respuesta inmune de la mosca a hongos y bacterias Gram+.



Los insectos deficientes en receptores Toll son dramáticamente afectados por los hongos.

En cepas deficientes en 2-3 días todas las moscas mueren invadidas por hongos

Inmunidad innata



© The Nobel Foundation Photo: U. Montan

Bruce A. Beutler

Descubrimientos relacionados con la activación de la inmunidad innata



© The Nobel Foundation Photo: U. Montan

Jules A. Hoffmann

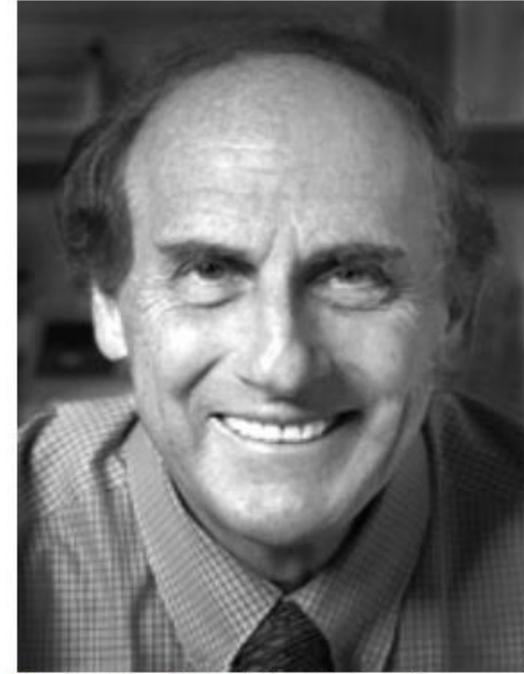


Photo: The Rockefeller University

Ralph M. Steinman

Descubrimiento de las células dendríticas y su rol en la inmunidad innata y adaptativa

Historia de los receptores Toll

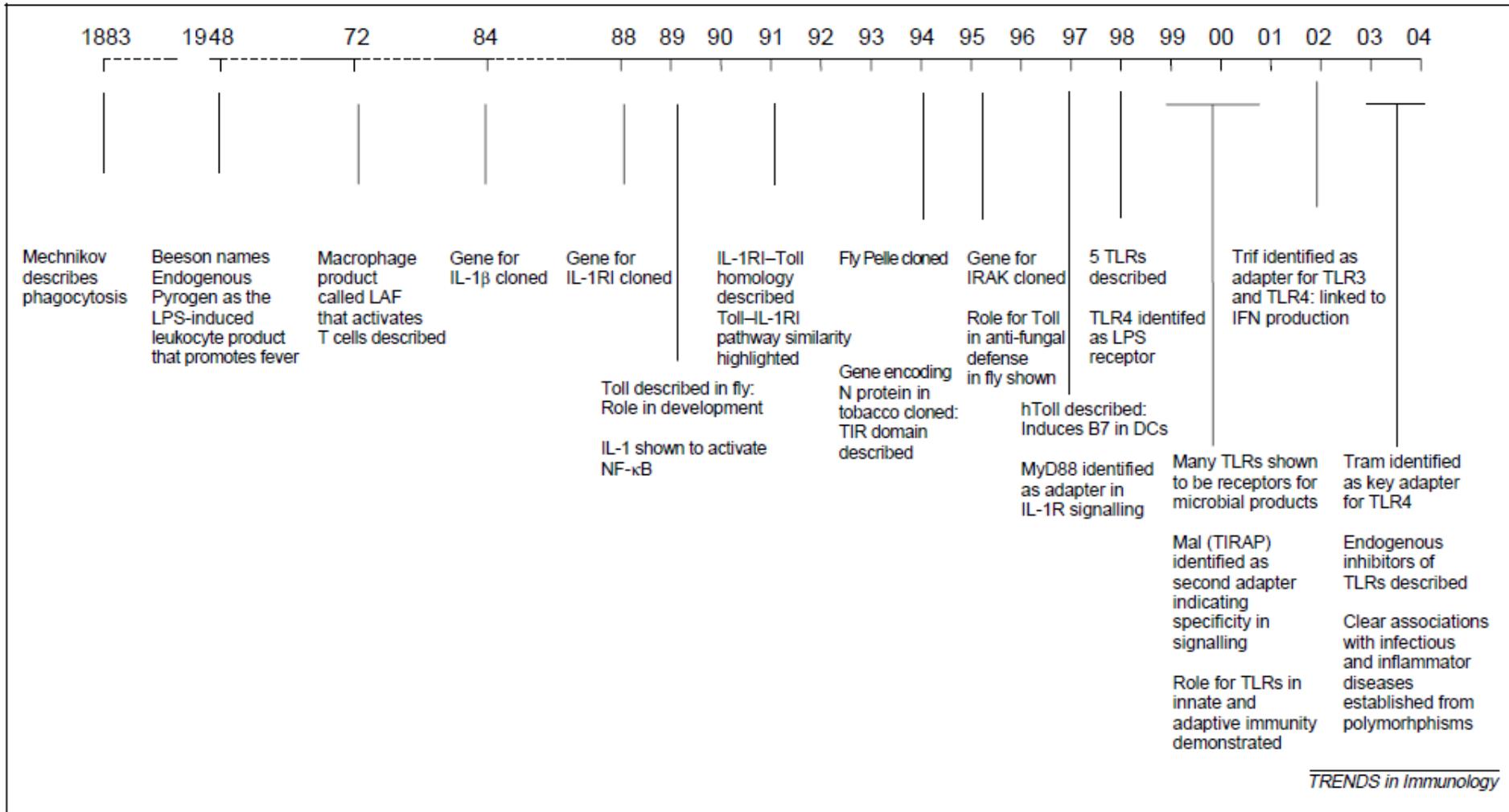
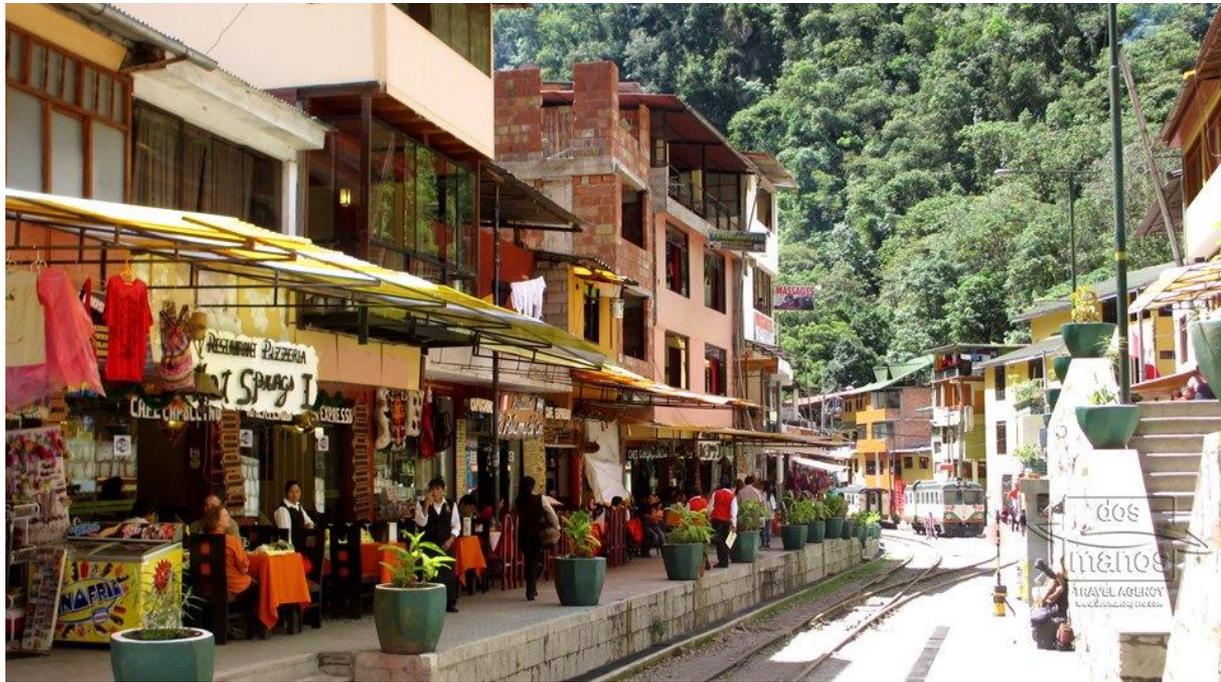


Figure 1. Timeline to Toll-like receptors (TLRs). The history of TLRs can be traced back to Mechnikov's first description of phagocytes in the late 1800s.

CUADRO 1-2**Premios Nobel concedidos por investigación en inmunología**

Año	Galardonado	País	Investigación
1901	Emil von Behring	Alemania	Antitoxinas séricas
1905	Robert Koch	Alemania	Inmunidad celular a la tuberculosis
1908	Elie Metchnikoff Paul Ehrlich	Rusia Alemania	Función de la fagocitosis (Metchnikoff) y las antitoxinas (Ehrlich) en la inmunidad
1913	Charles Richet	Francia	Anafilaxis
1919	Jules Bordet	Bélgica	Bacteriólisis mediada por complemento
1930	Karl Landsteiner	Estados Unidos	Descubrimiento de los grupos sanguíneos humanos
1951	Max Theiler	Sudáfrica	Desarrollo de la vacuna para la fiebre amarilla
1957	Daniel Bovet	Suiza	Antihistamínicos
1960	F. Macfarlane Burnet Peter Medawar	Australia Gran Bretaña	Descubrimiento de la tolerancia inmunitaria adquirida
1972	Rodney R. Porter Gerald M. Edelman	Gran Bretaña Estados Unidos	Estructura química de los anticuerpos
1977	Rosalyn R. Yalow	Estados Unidos	Desarrollo de los radioinmunoensayos
1980	George Snell Jean Dausset Baruj Benacerraf	Estados Unidos Francia Estados Unidos	Complejo mayor de histocompatibilidad
1984	Cesar Milstein Georges E. Köhler Niels K. Jerne	Gran Bretaña Alemania Dinamarca	Anticuerpos monoclonales Teorías reguladoras inmunitarias
1987	Susumu Tonegawa	Japón	Transposición génica en la producción de anticuerpo
1991	E. Donnall Thomas Joseph Murray	Estados Unidos Estados Unidos	Inmunología de trasplantes
1996	Peter C. Doherty Rolf M. Zinkernagel	Australia Suiza	Función del complejo mayor de histocompatibilidad en el reconocimiento de antígeno por células T
2002	Sydney Brenner H. Robert Horvitz J. E. Sulston	Sudáfrica Estados Unidos Gran Bretaña	Regulación genética del desarrollo de órganos y la muerte celular (apoptosis)

Al reflexionar acerca de las interpretaciones relatadas y los aportes hechos por innumerables científicos, podemos maravillarnos de la sabiduría de los pueblos que aplicaron métodos empíricos y de la intuición y del manejo del método científico de los sabios que hicieron los descubrimientos claves de la inmunología.



FIN