

# 82

## CAPÍTULO

### Παράσταση δε αντίσωπου

Los organismos superiores poseen diversos sistemas que le permiten llevar a cabo acciones de defensa contra las agresiones del medio. La coagulación de la sangre y la actividad fagocítica de los leucocitos son ejemplos de mecanismos de defensa.

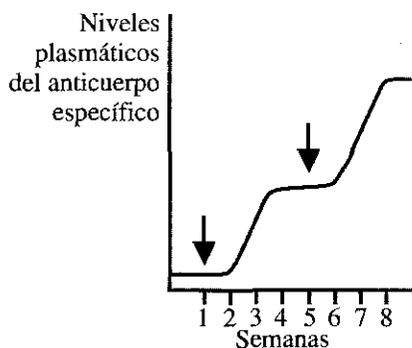
Existe un sistema defensivo que tiene gran importancia, el sistema inmunitario. Éste defiende al organismo contra las acciones nocivas de sustancias o microorganismos.

### Conceptos básicos

Un aspecto del sistema inmunitario son los anticuerpos o inmunoglobulinas; se trata de un tipo especial de proteínas, producidas por las células del sistema linfóide; estas moléculas son capaces de reaccionar específicamente con sustancias "extrañas" a nuestro organismo. La sustancia extraña contra la cual reacciona un anticuerpo dado se denomina **antígeno**. Diversas sustancias tienen propiedades antigénicas, es decir, el organismo produce anticuerpos contra ellas, pero son más eficaces como antígenos los productos de elevado peso molecular, como las proteínas y los ácidos nucleicos. La unión que se establece entre el antígeno y el anticuerpo se denomina **reacción antígeno-anticuerpo**, y es altamente específica. En la unión intervienen múltiples interacciones débiles, existiendo una complementariedad entre el antígeno y su anticuerpo específico. La reacción antígeno-anticuerpo tiene características similares a las reacciones enzimáticas en cuanto a la unión de la enzima y el sustrato, ya que el grado de especificidad y de afinidad es similar en ambos casos. Es común que una vez ocurrida la reacción antígeno-anticuerpo los productos de esta unión formen grandes agregados que se tornan insolubles y precipitan de la solución en que se encuentran; a este fenómeno se le denomina **formación de precipitina**.

### Respuesta inmunitaria

En ausencia del antígeno la cantidad de un anticuerpo dado en el organismo es ínfima (no detectable). Si el antígeno ingresa en el organismo se observa que pasados varios días los niveles del anticuerpo específico contra ese antígeno se elevan considerablemente. Comoquiera que los niveles previos eran insignificantes, es como



Nota: Las flechas indican la administración del antígeno.

Fig. 82.1. Aparición de un anticuerpo específico en respuesta a la administración de un antígeno. Nótese el efecto de la dosis de "recuerdo".

si el anticuerpo hubiera aparecido sólo después de entrar el organismo en contacto con el antígeno.

Ocurren mayores incrementos en la cantidad de anticuerpos producidos por el organismo si varias semanas después de la dosis inicial de antígeno ésta se repite con una dosis de "recuerdo". Este patrón de comportamiento de los niveles de anticuerpos ante el ingreso del antígeno se denomina **respuesta inmunitaria**, y al efecto producido por la dosis de recuerdo, **reacción anamnésica**, que es la base de la prevención de enfermedades mediante vacunación (Fig. 82.1).

La capacidad de un organismo para producir anticuerpos distintos, o sea, contra diferentes antígenos, es muy elevada (de más de un millón). Si los anticuerpos son de naturaleza proteínica, como hemos apuntado, cabe preguntarse ¿cómo se explica esta elevada potencialidad de producir proteínas diferentes? Y, aun más, ¿cómo se selecciona dentro de las múltiples posibilidades existentes el anticuerpo específico que debe producirse como respuesta a un antígeno dado? Estas interrogantes han venido intriguando durante años a científicos de diferentes especialidades.

A continuación expondremos algunas de las contribuciones realizadas por la bioquímica al esclarecimiento de estos enigmas.

## Estructura de las inmunoglobulinas

Es necesario comenzar analizando con algún detalle la estructura de las inmunoglobulinas. Debe aclararse que el organismo produce 5 tipos diferentes de inmunoglobulinas, las llamadas IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, que, aunque tienen una estructura general similar, cumplen funciones algo diferentes, distinguibles sobre todo por el destino que siguen los complejos antígeno-anticuerpo por ellas formados. Por su baja concentración plasmática las IgD e IgE son conocidas como inmunoglobulinas menores.

Las características estructurales de los distintos tipos de inmunoglobulinas son muy similares. Algunas de sus particularidades se resumen en la tabla 82.1. En lo adelante nos referiremos, fundamentalmente, a las IgG, por ser bien conocidas y de estructura relativamente simple.

Tabla 82.1. Algunas particularidades de los diferentes tipos de inmunoglobulinas\*

Inmuno- globulina	Peso molecular	Tanto por ciento de glúcidos	Funciones
IgG	150 000	2,9	Fijación del complemento; transferencia placentaria; estimulación de macrófagos
IgA	360 000- 720 000	7,5	Presente en secreciones; transferencia por leche materna
IgM	950 000	11,8	Fijación del complemento; respuesta inmune temprana; estimulación de macrófagos
IgD	160 000	-	Desconocida
IgE	190 000	10,7	Estimulación de células cebadas

\* Adaptado de: "Principles of Biochemistry" de Smith et al. Edición de 1983.

Cada molécula de inmunoglobulina G está formada por 4 cadenas polipeptídicas iguales 2 a 2. Las cadenas de mayor tamaño se denominan **cadenas pesadas** o H (*heavy*

*chains*), y las de menor tamaño, cadenas ligeras o *L* (*light chains*). Las cadenas pesadas poseen 446 residuos de aminoácidos, mientras que las ligeras están formadas por 214 residuos (Fig. 82.2).

Aproximadamente en la mitad de su longitud, ambas cadenas pesadas se encuentran unidas por 2 puentes disulfuro. Cada cadena pesada presenta, además, 4 puentes disulfuro intracatenarios que determinan otros tantos dominios. A las cadenas pesadas se unen residuos de glúcidos, y por ello deben ser consideradas glicoproteínas.

Cada cadena ligera se une a una de las cadenas pesadas por un puente disulfuro; la unión se produce en un punto donde los extremos amino libres de las parejas de cadenas pesadas y los carboxilos de las ligeras se encuentran en registro (emparejados).

Las cadenas ligeras también presentan puentes disulfuro intracatenarios (2 en este caso), determinando 2 dominios relacionados con los 2 primeros dominios de las cadenas pesadas. El número y la disposición exacta de los enlaces disulfuro son ligeramente diferentes en las distintas subclases de IgG.

La región donde se unen las diferentes cadenas que constituyen la molécula de inmunoglobulina recibe el nombre de **zona de bisagra o pivote**, pues se ha podido comprobar que la molécula posee cierta libertad de movimiento, por lo cual su forma general se ha comparado con la de la letra Y, donde la separación entre los brazos superiores puede variar. Los conocimientos acerca de la estructura tridimensional de estas proteínas han confirmado esta idea.

Se sabe que el sitio de unión al antígeno se localiza en los extremos amino de las 4 cadenas, por lo que existen 2 de estos sitios, cada uno formado por una pareja H-L. Esta disposición de los sitios de unión al antígeno explica algunas de las características de la reacción antígeno-anticuerpo. En efecto, al producirse esta reacción tienen lugar múltiples uniones entre las moléculas de antígeno y anticuerpo, y se forman grandes mallas que por sus dimensiones pierden solubilidad y precipitan (Fig. 82.3).

Pero queda aún por explicar cómo es posible que si todas las moléculas de anticuerpos presentan la estructura general señalada, puedan existir anticuerpos capaces de reaccionar con gran especificidad, con una gran cantidad de antígenos diferentes. El estudio profundo de la propia estructura ha permitido aclarar este punto.

Se ha podido comprobar que en todos los tipos de inmunoglobulinas la secuencia de aminoácidos varía según el antígeno al cual se unen. En otras palabras, los anticuerpos específicos para los distintos antígenos son diferentes en su secuencia de aminoácidos, si bien la estructura general de la molécula es la misma.

Estas variaciones de secuencia no están presentes en toda la molécula, sino que se encuentran precisamente en los extremos amino terminales que, como señalamos, constituyen la zona de unión al antígeno. Estas regiones variables, llamadas así por presentar variaciones en la secuencia de aminoácidos, comprenden los primeros

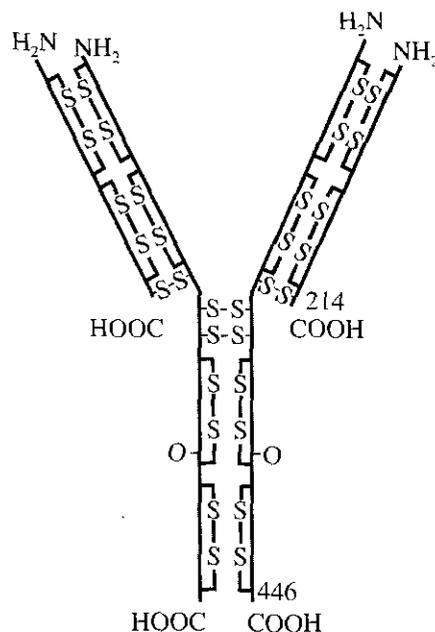


Fig. 82.2. Esquema de la estructura de una inmunoglobulina (IgG) que muestra las cadenas ligeras y pesadas, así como los enlaces disulfuro.

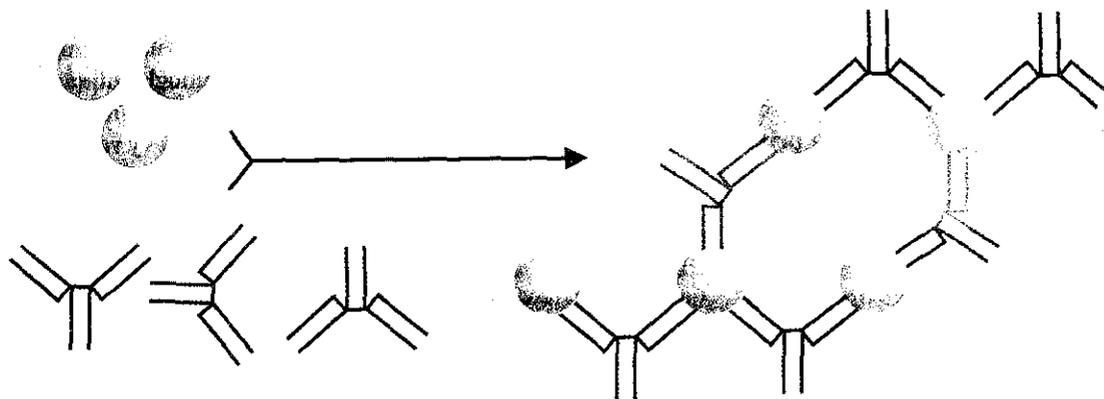


Fig. 82.3. Esquema que representa la reacción antígeno-anticuerpo. Nótese la formación de una malla molecular, de grandes proporciones (formación de precipitina).

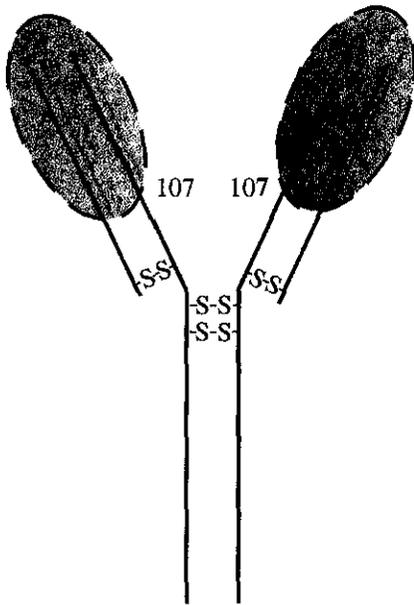


Fig. 82.4. Esquema de la estructura de una inmunoglobulina (IgG), donde se señalan las zonas que ocupan las regiones constantes y variables.

107 aminoácidos, tanto de las cadenas H como de las L, de modo que ambas cadenas presentan hacia los extremos amino terminales las regiones variables; por contraposición al resto de ambos tipos de cadenas, se le denomina región constante, ya que su secuencia de aminoácidos es fija para cada tipo de inmunoglobulina. Estas regiones constantes, sin embargo, difieren de un tipo de inmunoglobulina a otro (IgG, IgA, etc.), pero queda claro que para un mismo tipo de inmunoglobulina, por ejemplo, IgG, la composición de las regiones constantes de las cadenas H y L es fija (Fig. 82.4).

Recapitulando, diremos que en toda molécula de inmunoglobulina se distinguen las regiones constantes y las regiones variables. Las primeras difieren en los distintos tipos de inmunoglobulinas y se relacionan con la función y el procesamiento de ese tipo de anticuerpo en el organismo; las segundas varían de acuerdo con la especificidad, según el antígeno al cual se unen, y presentan, por tanto, variación, aun dentro del mismo tipo de anticuerpo.

Estamos, pues, en presencia de un nuevo ejemplo de manifestación de lo constante y lo variable en las estructuras biológicas. Todas las inmunoglobulinas presentan una estructura general común, lo cual es un elemento constante, pero, además, las cadenas polipeptídicas que las constituyen presentan en cada tipo regiones de secuencia constante, es decir, otro elemento invariante. El elemento variable de estas moléculas está representado por las regiones variables de las cadenas H y L.

Tiene un sentido económico la producción de una gran variedad de anticuerpos por el organismo, sobre la base estructural que hemos visto. Representa también un ejemplo de la producción de un sin número de moléculas diferentes, con una temática estructural común. El sentido económico al que hicimos referencia se comprenderá mejor al analizar la forma en que son sintetizadas estas proteínas.

Se debe considerar la posibilidad de que existan anticuerpos capaces de reaccionar específicamente con diferentes antígenos. Esta especificidad está dada por la composición aminoacídica particular que poseen las regiones variables.

Consideremos ahora la interrogante siguiente: hemos dicho que un organismo es capaz de producir más de un millón de anticuerpos diferentes; no obstante, una célula posee información genética (ADN) que codifica aproximadamente para varios miles de proteínas diferentes, pero hay que tener en cuenta, además, que la gran mayoría de esas proteínas son enzimas y proteínas de diversa índole, relacionadas con el metabolismo y la estructura celular. Parece evidente, pues, que una célula productora de anticuerpos no podría llevar a cabo, por sí sola, la diversa producción de que es capaz el organismo para este tipo particular de proteínas.

### Premisas experimentales para la investigación de la producción de anticuerpos

Los métodos de estudio de la estructura de las proteínas aportaron paulatinamente el conocimiento que hoy se tiene acerca de la estructura de las inmunoglobulinas. Al conocerse la secuencia de diversas inmunoglobulinas, por métodos de análisis de estructura primaria, salió a la luz su composición en regiones constantes y variables. Por otra parte, mediante los experimentos encaminados a dilucidar su disposición espacial (difracción de rayos X y otros) se estableció la estructura tridimensional de aquéllas.

De singular significación para el avance del conocimiento de la estructura de los anticuerpos fue el estudio de la denominada proteína de Bence-Jones. Los pacientes aquejados de una afección conocida como mieloma múltiple excretan por la orina grandes cantidades de inmunoglobulinas (o sus cadenas constituyentes), con mayor frecuencia IgG, aunque también puede ser IgA u otras. Esta proteína es totalmente homogénea en un mismo paciente y puede ser aislada de la orina en cantidades apreciables, lo cual permite su estudio detallado. A partir del análisis de la proteína de

Bence-Jones, aislada de enfermos de mieloma, se obtuvo mucha información acerca de la estructura de los anticuerpos.

No obstante, el conocimiento que se alcanzó en cuanto a la estructura de las inmunoglobulinas no hizo sino acuciar la curiosidad de los investigadores en cuanto a su mecanismo de producción. En la década de los años 60 se elaboraron diversas hipótesis que pretendían explicar estos hechos.

Sólo con las técnicas de cultivo de tejidos y los métodos de la ingeniería genética, ya tratados en otros capítulos, han podido establecerse con certeza los procesos genéticos por medio de los cuales un organismo es capaz de producir una gran diversidad de anticuerpos. Especialmente, el empleo de las técnicas del ADN recombinante y los poderosos métodos de análisis de secuencia del ADN han aportado los datos definitivos para la comprensión de estos procesos.

La descripción del experimento que sigue a continuación nos aclarará un hecho importante.

### Experimento No. 1. Una estirpe o clon celular produce un solo tipo de anticuerpo

El plasmacitoma es un tumor constituido por células plasmáticas, que son las productoras de anticuerpos; éstas, a su vez, se derivan de los llamados linfocitos B. En el capítulo 80 se explicó cómo todas las células integrantes de un tumor canceroso se forman por división de una única célula transformada, de modo que la población de células plasmáticas de un plasmacitoma es homogénea, todas pueden ser consideradas iguales, y constituyen una estirpe o clon celular.

El plasmacitoma puede extraerse de un animal de experimentación en el cual se haya producido, y estas células pueden cultivarse en un medio apropiado (Fig. 82.5).

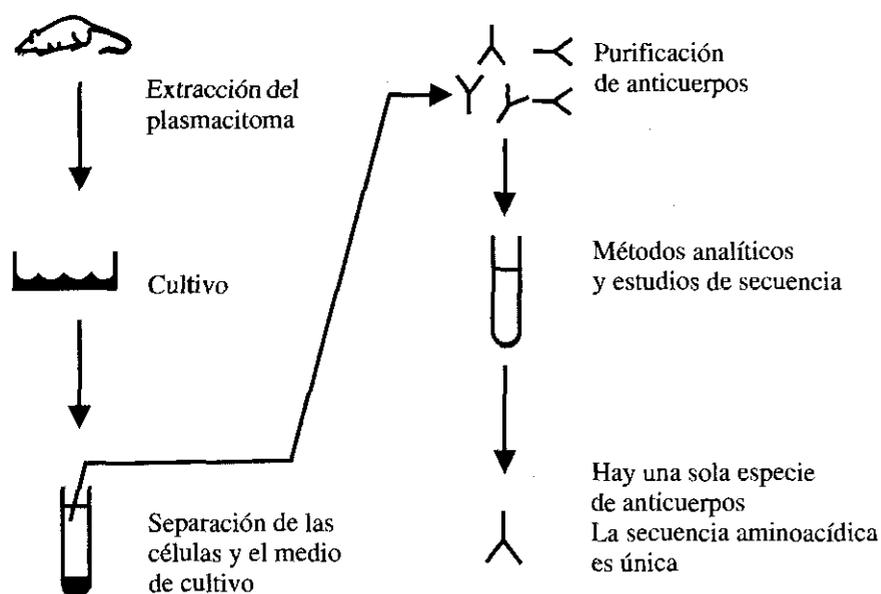


Fig. 82.5. Aislamiento de un anticuerpo de gran pureza y homogeneidad mediante el cultivo de células tumorales, provenientes de un plasmacitoma de ratón. Las inmunoglobulinas producidas por las células pasan al medio de cultivo, de donde se las puede aislar y purificar.

En las condiciones de cultivo las células plasmáticas del tumor siguen produciendo anticuerpos que pasan al medio. Por centrifugación pueden separarse las células del líquido de cultivo, y a partir de éste llevarse a cabo la extracción y purificación de las moléculas de anticuerpo presentes en él.

Cuando se analizaron la composición y estructura de los anticuerpos así obtenidos, se comprobó que se trataba de una especie molecular única, el anticuerpo era totalmente homogéneo. Todas las moléculas de anticuerpo presentes tienen exactamente la misma

secuencia de aminoácidos, tanto en las regiones constantes como en las variables, de modo que este clon celular, el plasmacitoma, produce sólo un anticuerpo. Repeticiones de este experimento y de otros similares condujeron a la conclusión general de que cada célula productora de anticuerpos se especializa en la producción de una especie molecular única de esta proteína.

Como consecuencia de estos hallazgos era necesario pensar que en un organismo existirían, por tanto, un número elevadísimo de células productoras de anticuerpos, cada una de las cuales estaría programada para la producción de un anticuerpo específico. Sin embargo, también se concebía que todas las células somáticas del organismo poseían exactamente la misma información genética. ¿Cómo se explica entonces que estas células productoras de anticuerpos sinteticen tantas proteínas diferentes, cuando conocemos que para cada una de dichas proteínas deberá existir el gen que codifique su secuencia de aminoácidos?

Hoy se sabe que la información genética para producir esta gran cantidad de anticuerpos diferentes se genera de una forma muy económica. Los genes que codifican para las inmunoglobulinas se producen durante la maduración de las células linfoides, mediante un proceso combinatorio de un fondo genético común, formado por diferentes porciones, es decir, inicialmente no existe un gen que codifique para cada anticuerpo, sino que éstos se generan en la evolución del individuo, a partir de un número limitado de "bloques de construcción". Este proceso de reordenamiento y producción de genes durante la maduración celular es un descubrimiento de gran trascendencia y se le ha denominado **recombinación somática**.

El experimento siguiente brindó alguna información, en cuanto a la forma en la cual el proceso se produce.

### Experimento No. 2. Los genes de inmunoglobulinas de las células embrionarias son diferentes a los de las adultas

*Tonegawa y Leder* tomaron células del sistema linfóide de un embrión de ratón y de un animal adulto. Por técnicas de ingeniería genética, en ambos casos, identificaron, aislaron y multiplicaron los segmentos de ADN que contenían genes para la codificación de las cadenas ligeras de IgG (Fig. 82.6).

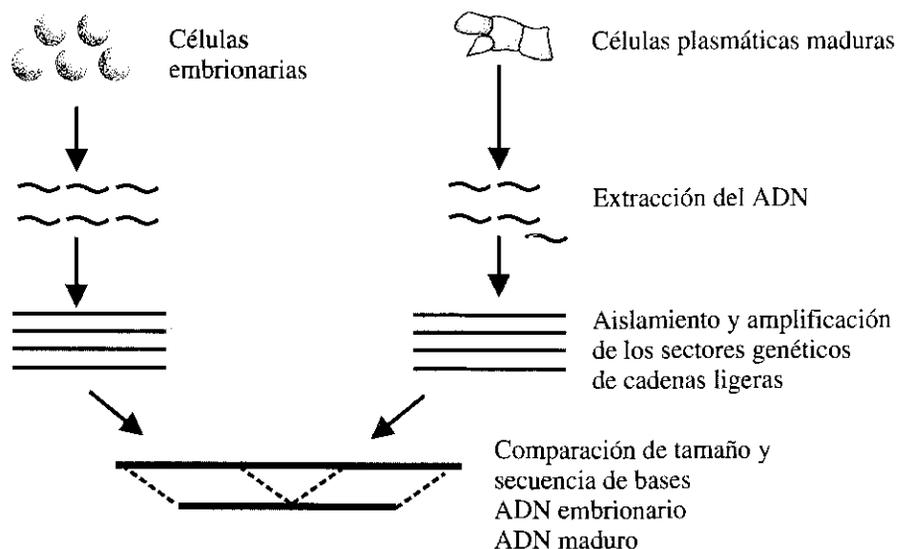


Fig. 82.6. Cuando se comparan las regiones génicas que codifican para cadenas ligeras de IgG en células embrionarias y células maduras, se comprueba que en las últimas se ha perdido material genético.

Cuando se compararon la longitud y secuencia de bases de los ADN provenientes de las células embrionarias y las adultas, se pudo comprobar que en las últimas estaba ausente un segmento de ADN bastante extenso, el cual sí aparecía en el ADN de la

célula embrionaria; entonces era evidente que durante la maduración de la célula productora de anticuerpos se produce una pérdida del material genético.

Estudios detallados de secuencia permiten tener una idea de la organización del material genético para la producción de anticuerpos en la célula embrionaria. Veamos cómo es esa organización en el caso de las cadenas L de IgG.

### Estructura de los genes que codifican cadenas ligeras de IgG

En el mismo cromosoma, exactamente en el brazo corto del cromosoma número 2 de los seres humanos, se encuentra el ordenamiento siguiente: unos 300 segmentos génicos denominados V (V<sub>1</sub> a V<sub>300</sub>); cada uno de ellos posee la codificación para los primeros 95 aminoácidos de las cadenas ligeras, pero sus secuencias son diferentes. A cierta distancia se localizan 5 segmentos génicos denominados J (J<sub>1</sub> a J<sub>5</sub>); cada uno de ellos posee información para 12 aminoácidos de las cadenas ligeras, pero de nuevo en cada caso las secuencias son diferentes. Un poco más alejado se encuentra un segmento único llamado C, el cual posee la información para codificar los 107 aminoácidos de la región constante de la cadena ligera. Como se supondrá V, J y C son abreviaturas que derivan de las palabras inglesas *variable* = variable, *constant* = constante y *joint* = unión (Fig. 82.7).



Fig. 82.7. Organización del material genético de cadenas ligeras de IgG en células embrionarias. Se distinguen unos 300 segmentos V, 5 segmentos J y un segmento C, separados por secuencias intercaladas.

Durante la maduración de la célula linfocítica se produce la pérdida del material genético y se establecen determinadas relaciones entre un segmento génico V, uno J y el segmento C; de este modo queda definida la secuencia específica que tendrá la cadena ligera de inmunoglobulina que esa célula será capaz de producir (Fig. 82.8). Se comprobó así—en sus aspectos fundamentales—una hipótesis sobre la producción de anticuerpos, formulada en 1965 por Dreyer y Benett.

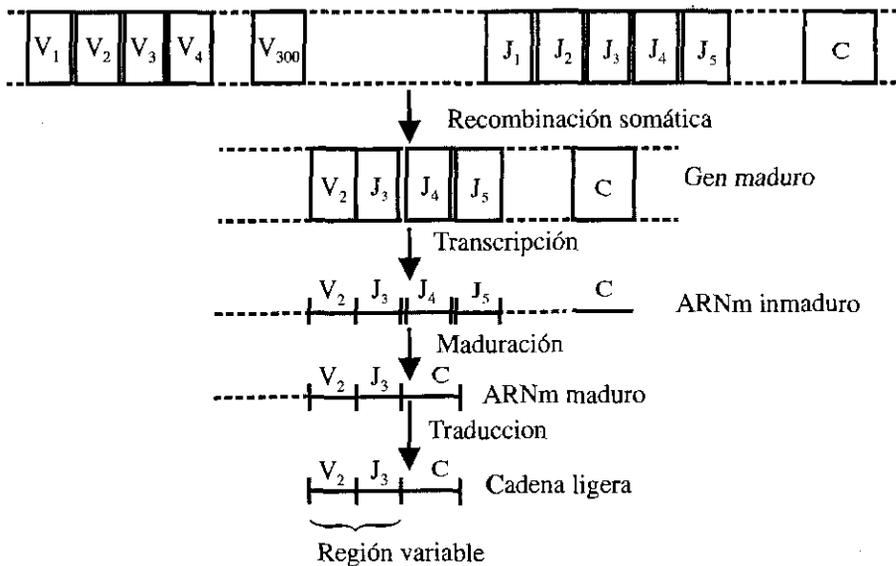


Fig. 82.8. Mecanismos moleculares que conducen a la formación de cadenas ligeras funcionales de inmunoglobulinas (IgG). En la etapa embrionaria se produce la recombinación somática; en la célula madura tienen lugar la transcripción, el procesamiento del ARNm y la traducción.

Esta manera de generarse el gen codificador de las cadenas L explica la constancia de la región constante, ya que en todos los casos está codificada por el mismo segmento

génico C. En cambio, las regiones variables podrán presentar múltiples secuencias diferentes, en dependencia de los segmentos génicos V y J, los cuales se hallan vinculados en cada célula durante su maduración. Calcule cuántas regiones variables diferentes podrán originarse con las posibilidades de combinación que brindan los genes V y J de las cadenas ligeras.

### **Generación de genes funcionales de cadenas ligeras de IgG**

La producción de una molécula de anticuerpo, en este caso la cadena ligera de IgG, requiere de una serie de eventos: la recombinación somática que ocurre durante la maduración de la célula linfocítica embrionaria, la transcripción, el procesamiento postranscripcional del ARN y, finalmente, la traducción.

En la propia figura 82.8 se representan secuencialmente estas etapas. La primera ocurre en un momento de la vida muy anterior a las siguientes. Durante la maduración del ARN se eliminan las secuencias intercaladas, quedando un ARNm maduro, con una secuencia definida V-J-C, que será traducido en una cadena ligera, la cual presentará la región constante y la región variable, predeterminadas por el proceso de recombinación somática en esa célula. A ambos lados de los segmentos V y J existen cortas secuencias, muy conservadas, que funcionan como señales de corte y empalme para el proceso de recombinación somática.

Por mecanismos similares, aunque algo más complejos, se originan los genes que codifican para las cadenas pesadas. Las múltiples combinaciones de cadenas ligeras y pesadas, y las variaciones de sus regiones variables, aseguran una extraordinaria diversidad, la cual, como hemos visto, se obtiene únicamente a partir de bloques de construcción de los genes correspondientes. En el caso de las cadenas pesadas de IgG, los segmentos génicos que codifican la región variable son 3: V, D y J, incrementándose así las posibilidades de generar cadenas de composición diferente; en este caso D proviene de *diversity* = diversidad.

Se considera que muchas células linfocíticas, en su maduración, no llegan a generar genes funcionales de inmunoglobulinas y, por tanto, no producen anticuerpos. Como cada célula diploide tiene un número par de cromosomas, los genes de inmunoglobulinas de uno de ellos no son funcionales, fenómeno que se conoce como **exclusión alélica**.

Actualmente se tiene algún conocimiento sobre los mecanismos precisos de la recombinación somática y las señales genéticas que dirigen este proceso. También existe información acerca de algunas fuentes adicionales de variación en las regiones variables. Así, por ejemplo, en la región variable de las cadenas L de IgG, el aminoácido que ocupa la posición 96 muestra **hipervariabilidad**; lo que se explica por ligeras variaciones que se producen en los puntos de unión V-J. La organización exacta de este tipo de genes muestra algunas diferencias en las distintas especies. El lector interesado deberá acudir a la bibliografía de consulta.

### **Estimulación de la producción de anticuerpos específicos**

Resta aún explicar cómo se origina el estímulo para la producción masiva del anticuerpo adecuado, al penetrar el antígeno en el organismo, lo que se debe a la llamada selección clonal. El organismo maduro posee un sinnúmero de células especializadas en la producción de anticuerpos específicos, pero su actividad productora es ínfima, en ausencia del antígeno.

El ingreso del antígeno al organismo desencadena la respuesta inmunitaria de la forma siguiente: la célula linfocítica tiene en su superficie una "muestra" del anticuerpo para el cual está programada. Un antígeno determinado, al encontrar una célula que

posea en su superficie anticuerpos capaces de unírsele, forma el complejo antígeno-anticuerpo en la superficie celular. Esto desencadena una serie de eventos conocidos como *capping* (encapuchamiento), que culmina con un estímulo a la multiplicación de dicha célula y se establece así un clon que comienza a sintetizar y segregar grandes cantidades del anticuerpo específico. Por tanto, el propio antígeno —por su afinidad por un anticuerpo dado— ha estimulado la producción masiva del anticuerpo (Fig. 82.9).

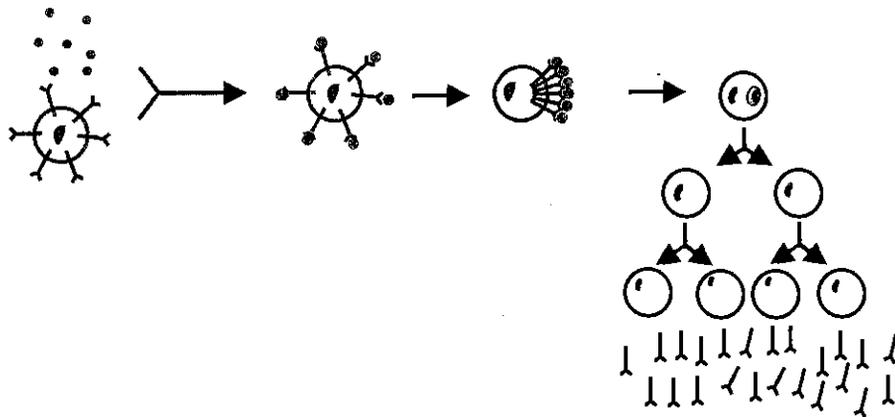


Fig. 82.9. Formación del "cap" durante los primeros estadios de la respuesta inmune. Los antígenos se unen de modo específico a los anticuerpos que la célula linfocítica posee en la superficie de su membrana. Estos complejos antígeno-anticuerpo se reúnen en una zona de la membrana y el cúmulo formado es interiorizado. Este proceso acaba por estimular la división celular y la producción masiva del anticuerpo.

● Antígeno —< Anticuerpo específico

## Anticuerpos monoclonales

Habitualmente, son más de uno los anticuerpos capaces de reaccionar con el antígeno dado, aunque lo hacen con distintas afinidades, ya que ellos poseen algunas diferencias en las secuencias de sus regiones variables. Lo común es que con el ingreso de un antígeno al organismo se establezcan varios clones celulares, productores de anticuerpos contra ese antígeno.

Se han desarrollado métodos de laboratorio utilizando células tumorales en cultivo, en las cuales se puede inducir la formación de una especie molecular única de anticuerpos (recuérdese el plasmocitoma del experimento No. 1).

Las células tumorales productoras de anticuerpos se llaman **hibridomas**, nombre que alude a la forma de su obtención en el laboratorio. Estas células son capaces de vivir indefinidamente en el medio de cultivo, si se tienen determinados cuidados; producen su anticuerpo característico, el cual pasa al medio de cultivo de donde se le puede extraer. Estos anticuerpos —como se supondrá— son totalmente homogéneos, desde el punto de vista estructural. La figura 82.10 resume un método ya tradicional de obtener hibridomas productores de anticuerpos.

Los anticuerpos así obtenidos se llaman **monoclonales** y su producción es una de las ramas de avanzada dentro de la biotecnología. Éstos poseen una serie de características que hacen de ellos un recurso de extraordinaria utilidad en el diagnóstico y tratamiento de diversas enfermedades, y un instrumento de investigación.

Como hemos podido apreciar, la bioquímica ha contribuido al conocimiento de algunos de los enigmas más intrigantes de los mecanismos inmunológicos del organismo, y es de esperar que se sigan produciendo avances importantes en este campo.

## Perspectivas

El conocimiento detallado de las distintas regiones génicas que participan en la producción de anticuerpos de las diferentes clases es, en estos momentos, sólo cuestión

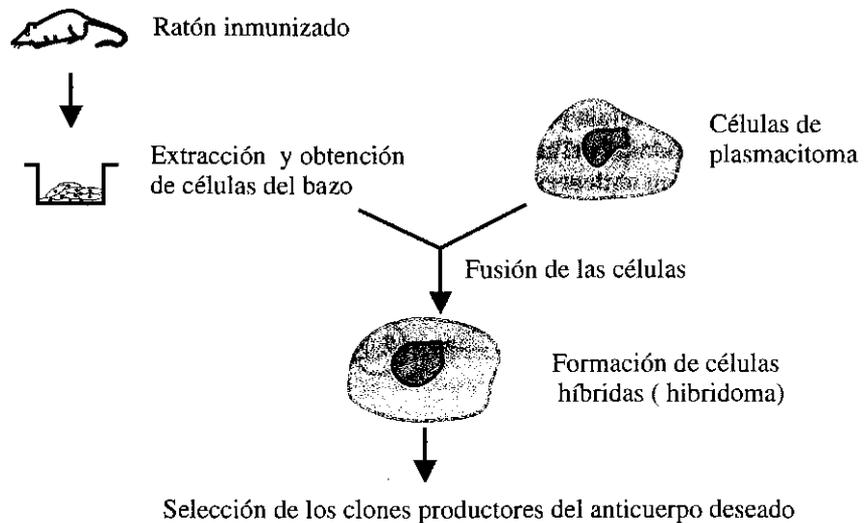


Fig. 82.10. Procedimiento para obtener hibridomas a partir de células del bazo de un ratón inmunizado y células de plasmocitoma cultivadas. Entre los híbridos formados se pueden seleccionar aquéllos que producen el anticuerpo de interés y multiplicar ese clon en un animal o en cultivo. Esta será la fuente productora de los anticuerpos monoclonales.

de tiempo y no pasará mucho antes de que se aclaren definitivamente los detalles que aún permanecen oscuros.

Los anticuerpos monoclonales encuentran cada día mayor aplicación, tanto en la investigación como en la práctica médica. A modo de ejemplo, señalaremos que estos anticuerpos se emplean actualmente para el diagnóstico temprano y el seguimiento de neoplasias malignas, incrementándose cada día el número de diferentes cánceres que pueden ser detectados con su auxilio. Más aun, los anticuerpos monoclonales se están incorporando al "arsenal" terapéutico que se emplea en el tratamiento de muchos tumores malignos.

Se considera que estos anticuerpos podrán emplearse para dirigir, con toda exactitud, diferentes drogas medicamentosas hacia las células malignas, evitando así los indeseables efectos secundarios que se derivan de la acción de dichas drogas sobre las células sanas. Los anticuerpos monoclonales también han resultado útiles en la abolición de la reacción de rechazo, en pacientes a los cuales se les ha efectuado trasplante de algún órgano.

En la medida en que progrese el conocimiento sobre los mecanismos de producción de anticuerpos y se descubran las posibilidades para su control, se les podrá dar solución a problemas tan importantes como las enfermedades autoinmunes, el rechazo de órganos trasplantados o el tratamiento de pacientes aquejados del SIDA.

El avance de los conocimientos en este terreno beneficiará el desarrollo de la medicina, pues, como hemos visto, esta temática se vincula con aspectos médicos de tanto interés como el cáncer, las enfermedades autoinmunes, las alergias y otros.

## Resumen

Las inmunoglobulinas o anticuerpos son proteínas especializadas en la defensa del organismo. Ellas se unen de forma altamente específica a sustancias extrañas, denominadas antígenos, favoreciendo así la eliminación de estos últimos.

La reacción antígeno-anticuerpo se produce por interacciones débiles y es muy específica.

Un anticuerpo dado se produce en cantidades apreciables solamente después del ingreso al organismo del antígeno correspondiente.

Existen diferentes tipos de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM; las IgG son las mejores estudiadas y están formadas por 2 cadenas ligeras (L) y 2 cadenas pesadas (H), unidas por puentes disulfuro. Tanto en las cadenas ligeras como en las pesadas existen regiones con secuencia constante, y otras que presentan

secuencias variables. Estas últimas son las que le confieren su especificidad, en cuanto al antígeno con el cual reaccionan. La unión del antígeno se produce, precisamente, por estas regiones variables.

Para el avance de los conocimientos acerca de la estructura y producción de anticuerpos han sido de gran importancia los análisis llevados a cabo sobre las proteínas excretadas por enfermos afectados de mieloma múltiple, así como los métodos de cultivo de tejidos y de ingeniería genética.

Hoy se sabe que cada célula productora de anticuerpos sintetiza una especie homogénea de inmunoglobulina, lo que se ha podido comprobar al estudiar clones celulares en cultivo, obtenidos a partir de tumores de células plasmáticas.

El análisis detallado de las regiones génicas, responsables de la codificación de la secuencia de los anticuerpos en las células embrionarias y maduras, ha demostrado que los genes funcionales se establecen a partir de la asociación de bloques genéticos mediante el proceso de recombinación somática. Estos hallazgos han permitido conocer cómo un organismo es capaz de producir una gran cantidad de anticuerpos diferentes, de una manera muy económica.

Hoy día es posible obtener anticuerpos totalmente homogéneos y con especificidad para un antígeno dado, mediante el cultivo de hibridomas. Se obtienen así los anticuerpos monoclonales.

Los avances que se están produciendo en este campo aportarán grandes posibilidades en el terreno de la investigación y en su aplicación práctica a problemas de salud tan importantes como el cáncer, los trasplantes de órganos, las alergias, las enfermedades autoinmunes y otros.

## Ejercicios

1. Haga un esquema de una molécula de inmunoglobulina (IgG) y señale sus diferentes partes.
2. Explique el papel de las regiones constantes y variables en la función de las inmunoglobulinas.
3. ¿Cuáles hechos apoyan la afirmación de que cada célula productora de anticuerpos se especializa en la formación de un solo tipo de inmunoglobulina?
4. Analice el experimento No. 2. y diga:
  - a) ¿Cuál es el objetivo del experimento?
  - b) ¿De que modo intervienen los métodos de ingeniería genética en la realización del experimento?
  - c) ¿Cuáles son los resultados del experimento?
  - d) ¿Cuáles conclusiones se pueden sacar del experimento?
5. Diga a qué se denomina recombinación somática.
6. Diga los procesos que se producen en una célula linfóide, desde su etapa embrionaria hasta la producción de una cadena ligera funcional.
7. Explique cómo se produce la selección clonal durante la respuesta inmunitaria.
8. ¿Qué es un anticuerpo monoclonal? Mencione algunas aplicaciones de estos anticuerpos.
9. Teniendo en cuenta las siguientes disposiciones hipotéticas de segmentos génicos, para la producción de cadenas de inmunoglobulinas, determine cuántos tipos de cadenas diferentes se podrán formar a partir de cada una de ellas.

V1 V2 V3 V4 V5    J1 J2 J3    C

V1 V2 V3    D1 D2    J1 J2 J3    C