Dos miradas a la tolerancia. Una sinfonía inacabada de superación de la diversidad cultural e inmunológica

🚜 María del Rocío Álvarez López 🖇

Académica Numeraria de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia Jefa de Servicio de Inmunología del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia, Excmos. Sres. presidentes de la Academia de Farmacia y Ciencias de Murcia, ilustrísimos Sres. académicos, queridos amigas y amigos, señoras y señores,

Preámbulo

Decía Blaise Pascal que "lo último que uno sabe es por dónde empezar", y nada más cierto cuando en el otoño de la vida debo conjugar todos los sentimientos que se avivan en mí, al tener el honor de ser recibida como Académica de Número de la Ilustre, y ya bicentenaria, Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia. Debo confesar que, junto a una inmensa emoción, siento también una gran zozobra, por entender que la modestia de mis conocimientos y de mi dialéctica puede no estar a la altura de la sabiduría y la elocuencia de las insignes personalidades que me han precedido en esta Institución. Una dificultad añadida es conseguir expresar sin omisiones injustas mi agradecimiento, un sentimiento profundo que excede a la mera cortesía de dar las gracias a tantas personas que me han apoyado en mi trayectoria vital. Frente a esas dificultades, el paso por la vida te hace consciente de tu falibilidad y te da ventaja para ahuyentar las tentaciones de arro-



María del Rocío Álvarez López.

gancia y prepotencia, actitudes que tan poco ennoblecen al ser humano.

Comenzaré por mostrar ese agradecimiento al excelentísimo Sr. Presidente y a todos los miembros esta Real Academia por haberme ofrecido la oportunidad de integrarme en esta noble Institución y, en particular, a los ilustrísimos académicos que avalaron mi candidatura: doña Trinidad Herrero Ezquerro, don José Antonio Lozano Teruel, don Aurelio Luna Maldonado, don Juan Antonio Ruipérez Abizanda y don Vicente Vicente García, por haberme

honrado con una confianza que espero no defraudar. Un agradecimiento especial al ilustrísimo Sr. don Juan Antonio Ruipérez Abizanda, por el cariño que ha puesto en su discurso de contestación, así como a Dña. Trinidad Herrero Ezquerro y D. Pedro Martínez Hernández por ser mis acompañantes en este acto. Mi agradecimiento hoy es aún mayor, porque creo adivinar que el reconocimiento que se hace a mi persona lleva implícito el de la mayoría de edad de la Inmunología en Murcia y una apuesta por la diversidad, debido a mi condición de mujer y farmacéutica.

Antes de proseguir quiero tener un recuerdo para los ilustres académicos que me precedieron en el sillón número 14 que me ha correspondido ocupar. Solo he conocido al Dr. Juan Vázquez Porto, un excelente profesional de la Farmacia Hospitalaria y una magnífica persona a quien espero representar dignamente.

En momentos como este y otros que me han sucedido recientemente, acuden a mi mente imágenes evocadoras de las personas que tanto han influido en mi vida. Creo, como Rita Levi Montalcini^a, que "nuestra vida queda influenciada por los escasos pero verdaderos encuentros con personas que dejan huella en nuestra memoria", aunque afortunadamente para mí esos "encuentros" no han sido escasos.

En lo profesional debo comenzar por agradecer el esfuerzo del equipo que me ha acompañado en mi quehacer, cuyo signo de identidad ha sido una enorme discreción y un denodado empeño por dotar a nuestra región de una disciplina nueva, la Inmunología. A

todos sin excepción mi gratitud, personificadas en quienes han permanecido a mi lado desde el principio: la Dra. Ana María García Alonso, gran compañera pero mejor amiga, y los Dres. Muro y Minguela. Desde la enfermería Maria del Carmen García Calatayud, María José Sanchís y José Miguel Alemany, y por la administración José Rodríguez, un eficaz secretario. Mi consideración también para residentes, investigadores, para los clínicos que eligieron realizar su tesis doctoral con nosotros: Pilar Berlinches, María Jesús Avilés, Inmaculada Sánchez-Guerrero, José Antonio Pérez Vicente, Jorge Martínez-Escribano, José Luis Pardo y todos los colaboradores científicos de otras disciplinas, representados por los Dres. Manuel Miras, Juan Bermejo, Juan Antonio Pagán y Antonio López Bermejo.

Referirme a mis maestros es recordar no solo el valor de sus lecciones, sino su extraordinario ejemplo de humanidad. Primero, una nostálgica referencia a quienes iniciaron mi preparación en los colegios, sin duda pilares básicos en la forja de todo ser humano. En mi recorrido formativo del postgrado, encontré tres hombres de excepción seguidos por tres mujeres avanzadas de su tiempo, que desde distintas perspectivas orientaron mi carrera sanitaria, científica y humana. En los inicios, D. Ricardo Candel y Dña. Pilar Sánchez Calvo guiaron mi aprendizaje asistencial y mi dedicación a la Inmunología; el profesor Francisco Sabater me enseñó el rigor del método científico y, junto a la Dra. Consuelo Pérez Sánchez, constituyó un magnífico ejemplo de ética personal. En la etapa post-doctoral,

a. Rita Levi. Elogio de la imperfección. Ed. B, SA. Barcelona. 1998.

el profesor Jean Dausset y otra mujer, la Dra. Maryline Sasportes, me dieron la oportunidad de consolidar mi formación en Inmunología y de conocer a grandes científicos del ámbito internacional. Mi mayor satisfacción ha sido poder contar con la amistad sincera de todos y saber que el Prof. Dausset hasta sus últimos días se ha interesado por la evolución de nuestra actividad científica.

Aunque no han sido mis maestros, debo también gratitud a otras dos personas clave para mi formación. El Dr. Máximo Poza, que siendo director de la Arrixaca fue artífice directo de la gestión de permisos y financiación para mi desplazamiento a París. Ardua tarea en aquellos años. De otro lado, el Prof. José Antonio Lozano, a cuyo equipo no pertenecí, pero que ha sido para mí un asesor de inestimable valía y un referente científico, especialmente desde la desaparición de nuestro común maestro el Prof. Sabater, y al que reconozco el mérito de haber optado por apoyar el desarrollo de la Inmunología en Murcia, cuando por afinidad científica hubiera podido fagocitarla, posición generosa que solo los hombres sabios saben ejercer.

Consciente de la importancia de la familia y del entorno afectivo, he dejado su recuerdo para la parte final de mis agradecimientos. Sé positivamente que los reconocimientos que ahora recibo tienen su raíz en los valores recibidos en el seno familiar. Mi padre, un hombre "en el buen sentido de la palabra bueno"^b, anduvo siempre preocupado por transmitirnos una idea precisa de la modestia y del deber de reconocer el mérito de todas las personas y sus

trabajos, mientras mi madre nos inculcó la austeridad, el espíritu de trabajo, la constancia y, un sentido de la responsabilidad casi espartano. En una familia unida, también conté con el apoyo de mi abuela Lola (única que conocí) y mis tíos Sebastián, Cristóbal y María, generosos hasta límites insospechables.

Tristemente, hoy tengo que añorar su presencia en este acto, pero siento que están a mi lado, y sé que este año se habrán sentido compensados por el sacrificio que supuso para ellos afrontar los periodos de separación para mi formación en Granada y París y porque finalmente mi dedicación al estudio, que tanto tiempo restó a nuestra convivencia, se haya visto tan ampliamente reconocida. No les tengo a ellos, pero tengo la recompensa de contar con una hermana extraordinaria, una segunda madre, fiel heredera de las bondades de mi padre, así como con el cariño de los suyos, mi cuñado Pepe y mis sobrinos, Toñi, Silvia, Celia, José Alberto y María Rocío. Gracias Piedad. Cuento también con el inestimable afecto de mis primas hermanas Nardi, Azucena e Inma, con las que he compartido todas mis vivencias, de otra prima Piedad y de tantos familiares que hoy me acompañan y, especialmente, de Diego, que, salvando grandes distancias, siempre estuvo a nuestro lado en momentos de dolor.

Como mi padre me enseñó no quiero olvidar a las personas que han trabajado en el entorno familiar: Andrés Tudela y los suyos, por su lealtad de toda una vida a mis padres y porque con su esfuerzo contribuyeron a que mi formación fuera posible, trabajo que hoy continúa otro miembro de esa familia,

Pablo. Deuda de gratitud similar tengo contraída con Eustaquio Gassó y Jésica Arámbulo, pues gracias a ellos he podido dedicarme a mitrabajo con tanta intensidad.

En el mundo de la amistad, no puedo olvidar a Lola, más que amiga casi hermana, Irene, María Martín, Carmen y Mª José García Zapata, Pilar Yago, Tere Álvarez y Mª Victoria Gómez, que han estado siempre a mi lado. Con ellas, todos las amigas del colegio, de las facultades, del mundo de la Inmunología y de la vida. Entre todas hemos construido una red de amistad firme capaz de superar distancia y tiempo. Todas han hecho un esfuerzo por acompañarme en este acto.

Entre los amigos no quiero dejar de agradecer a grandes profesionales de la Medicina que con gran profesionalidad han atendido la enfermedad de mis seres queridos, Pedro Castellón, Antonio Gómez Yelo, Manuel Lozano, Juan García, Pedro García Muñoz y José Galcerá, junto con María Majado y Joaquina Bermudo. Especial agradecimiento también para los amigos Romualdo Muñoz, Ángela Sánchez-Lafuente y Enriqueta Moya, por su lectura crítica del texto de mi discurso de hoy. También un emocionado recuerdo para tres buenos amigos que nos han dejado, Ana María Lucas, Antonio Pujante y José Luis Martínez-Carrasco.

Finalmente quiero agradecer la colaboración de entidades como las Fundaciones Caja-Murcia, Séneca, FFIS y Consejería de Sanidad. Pero nada hubiera sido posible en mi carrera de no haber trabajado en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca y sin el apoyo de la mayoría de sus directivos, hoy muy bien representados por D. Manuel Alcaraz. Un centro donde he compartido horas y desvelos con grandes profesionales de todos los estamentos, donde desde los más anónimos has-

ta los más renombrados ponen su esfuerzo para que funcione ese complejo engranaje que presta servicios a toda la sociedad murciana. En su representación destacaré la labor del maestro Ángel, que con su equipo tanto ha contribuido a que la Inmunología funcione.

Por último, un reconocimiento a la labor de todos mis compañeros de promoción en la Arrixaca Vieja y a sus maestros porque, en una época menos materializada que la actual, trabajaron con extensiones horarias y guardias no remuneradas para sentar las bases sobre las que se ha construido el gran hospital que es hoy la Nueva Arrixaca, en donde sólo algunos tenemos el privilegio del reconocimiento público a nuestro trabajo. A todos ellos, magnificamente representados por Dña. María Dolores Sánchez Navarro, cuyo buen hacer me consta desde el colegio, todo un lujo y ejemplo de profesionalidad, brindo mis reconocimientos de hoy, precisamente por haber hecho incierta la opinión de Winston Churchill de que "el problema de nuestra época consiste en que sus hombres solo quieren ser importantes pero no útiles", y ellos, sencillamente, eligieron ser útiles a su hospital.

Introducción

Mi propósito con este discurso es presentar la cara más amable del Sistema Inmunitario (SI), la cara con la que reconoce a un amigo compatible, su mejor amigo, su propio yo y no un amigo incompatible, el otro, la cara con la que evita la autodestrucción del organismo. Se trata de la "tolerancia inmunológica", tema no baladí debido al predominio todavía existente de la racionalidad (abundancia de teorías) sobre el empirismo, y al uso ineludible de tecnicismos y conceptos difícilmente trasladables a un auditorio plural.

Precisamente por esa dificultad, intentaré acercarme al concepto y sentido práctico de la tolerancia inmunológica, a la luz del paralelismo con la tolerancia en el ser humano, en tanto que ambas convergen en su afán por superar la diversidad. Consciente de que ello supone cierta heterodoxia, solicito la indulgencia de los expertos, por si consideran que incurro en falta de rigor al alejarme del estricto lenguaje inmunológico y, por otra, del resto de oyentes, por si, como suele ser inevitable, caigo en el abuso de una jerga propia de la Inmunología difícil de asimilar.

La decisión de optar por este tema nace de la dualidad de mis vivencias, en las que la tolerancia ha sido una constante que, en honor a Jacques Monod¹, puedo decir también que ha sido fruto del "azar y la necesidad". El azar, en la faceta humana, me proporcionó un magnífico modelo, mi padre, un hombre que a pesar de haber sufrido la intolerancia ejerció la verdadera tolerancia y, en la faceta profesional, más por azar que por vocación, mi destino se vinculó a la Inmunología. La necesidad ha sido un imperativo en mi trayectoria laboral, porque una gran parte de mi trabajo ha estado dirigido, en la práctica clínica, a mejorar la identificación y selección de combinaciones donante-receptor para fomentar la tolerancia en trasplantes y, en la actividad científica, al estudio del control de la respuesta inmunitaria, origen del atractivo concepto actual de "inmunotolerancia".

Motivaciones para la tolerancia

La tolerancia es un hecho consustancial a la vida, y surge tan temprano como lo hace la vida animal en nuestro universo. Desde ese momento, todos los seres vivos se ven obligados a establecer un diálogo con la natura-

leza, a veces encarnizado, que les permita superar (tolerar) las condiciones inhóspitas del entorno, generalmente impuestas por la acción de predadores y microorganismos causantes de enfermedad².

La lucha por la supervivencia es un filtro que propicia la pervivencia del más apto, algo que es posible por la selección natural y origen de la diversidad biológica^{3,4}. En los vertebrados, hay dos hechos que estimulan la biodiversidad y son esencia de la tolerancia: la supervivencia individual como mecanismo de control poblacional y la reproducción como fuente de variabilidad de las especies⁵. De manera que, gracias a la selección natural, la evolución y la adaptación tolerante quedan vinculadas^{6,7}.

La especie humana no es una excepción y, en su adaptación a un mundo diverso, ha debido responder a estímulos de la naturaleza que fueron determinantes en el proceso de hominización⁸. La bipedestación dio origen hace unos cuatro millones y medio de años a nuestros primeros ancestros9, los preantrópidos (australopithecus)10, y gracias a la evolución, en tiempos tan remotos como la era paleolítica, ya vivían sobre la tierra seres dignos del apelativo humano (Homo habilis). Con posterioridad, los cambios anatómicos emergentes a partir del Homo erectus otorgaron nuevas opciones cognitivas a la especie Homo, en virtud de las cuales pudo no sólo leer, sino también interpretar el libro de la naturaleza. De tal suerte que, después del Homo sapiens, en el hombre prevalece el desarrollo cultural sobre el morfológico y una tendencia innata para la vida en sociedad11, algo que exige buenas dosis de tolerancia.

Lo diverso es inherente a la vida y la vida es diversidad, pero la diversidad es y ha sido fuente de conflictos y de exclusión. Conflictos siempre vinculados a situaciones de intolerancia, derivadas de discrepancias ideológicas, religiosas, sociopolíticas o en la afirmación de nuevos conocimientos científicos que, por chocar con dogmatismos o normas preestablecidas, crearon la necesidad de tolerar.

Como consecuencia, la idea beneficiosa de la tolerancia tiene también conexiones conceptuales y funcionales en la ciencia y en la biología. Si nos posicionamos en el ámbito científico, la ciencia de hoy deja de presentarnos un mundo predecible, objetivo y ordenado, como el que defendía en física clásica el paradigma mecánico newtoniano, al indicar que a cada causa corresponde un efecto 12,13. A partir del siglo XX, la ciencia inicia un cambio de rumbo, surgen nuevos paradigmas, se nos habla de "relatividad", la física cuántica postula que los sucesos ocurren sólo cuando interviene un sujeto que observa14. "La Interpretación de Copenhague" propone que no hay separación entre el sujeto que conoce y el objeto conocido, y Heisenberg postula el principio de incertidumbre15, sobre la imposibilidad de un conocimiento "exacto" y "objetivo". Todo ello viene a mostrar que las teorías científicas, sus enunciados e implicaciones crean controversia y requieren tolerancia científica, una modalidad de tolerancia alineada con los niveles más profundos de la vida.

Dentro de las ciencias biológicas, la Medicina, aunque sigue influenciada por el paradigma newtoniano, es quizás la que presenta mayor incertidumbre, y ese influjo se hace visible en las diversas formas de tolerancia fisiológica. Paradójicamente, la Medicina, que en su lucha contra la enfermedad y la muerte es intolerante frente a los dictados de la evolución, precisa de la tolerancia para aceptar alimentos, medicamentos, terapias

revolucionarias y, muy especialmente, para que el SI consiga ejercer su función de protección del organismo.

Estas formas de tolerancia biológica y, en particular, la tolerancia inmunológica emergen como la del ser humano, vinculadas a un influjo sensitivo-educativo que entronca con la biología del desarrollo y los principios del neodarwinismo. En ambos casos, como parte de la controversia científica, persiste el debate entre lo heredado o innato y lo adquirido (*natura versus nurtura*)¹⁶, de forma que la facultad para tolerar o rechazar tiene un doble perfil, genético y de adaptación al ambiente, y una doble mirada hacia lo propio y hacia lo extraño.

Marco conceptual de la tolerancia

La tolerancia que ha sido siempre una aspiración a conseguir, hoy se torna una idea casi universal, por estar inmersos en una situación cultural que incluye la pseudo-evidencia de un imperativo de tolerancia como valor básico que impregna las diversas facetas de la vida¹⁷ y parece interpretarse como el don maravilloso de la post-modernidad¹⁸. En cualquier caso, su concepto actual se vincula al binomio tolerancia-intolerancia, donde la primera se considera que acumula todos los bienes, mientras la intolerancia queda bajo sospecha y encarnación de todos los males¹⁹.

Pese a ello, la tolerancia es una cualidad un tanto utópica y difícil de precisar por las diversas áreas en las que se proyecta¹⁹. Tal diversificación propicia que la palabra tolerancia se encuadre en una confusa maraña de tópicos y aparezca como una noción imprecisa y ambigua que crea confusión. Tanto, que no sorprenden tergiversaciones e interpretaciones irónicas como la de Paul Claudel,

que al ser preguntado por la tolerancia contestó con una mordaz sentencia: "¿La tolerancia? Creo que hay casas para esas cosas"²⁰. Para aclarar esos matices conviene examinar la etimología del término tolerancia.

Etimológicamente, el término deriva del latín *Tolerantia*, que significa paciencia y sufrimiento y tiene un matiz objetivo/subjetivo que incluye algo que nos acontece, nos molesta o contraría, así como una reacción (pasiva) ante ello. A su vez, se acepta que *Tolerantia* proviene del verbo *tolerare*, y algunos autores indican que también puede derivar de *tollo*¹⁹ con el sentido de "levantar, quitar, impedir". Según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española tiene dos acepciones principales:

- 1. La primera, "acción o efecto de tolerar", significa sufrir, llevar con paciencia y también soportar, aguantar y permitir, en el sentido de permitir algo que no se tiene por lícito sin aprobarlo expresamente.
- 2. La segunda, "respeto y consideración hacia las opiniones o prácticas de los demás, aunque repugnen a las nuestras", tiene el sentido de respeto a la diversidad.

La definición de tolerancia inmunológica hay que obtenerla en diccionarios en lengua inglesa o textos especializados.

Queda patente que el origen etimológico es diverso y no esclarece todos los significados de la palabra "tolerancia". Por tal motivo, es preferible no limitarse a la cuestión puramente semántica y establecer un marco conceptual que respalde, en cada caso, si una actitud, sentimiento, hábito, conducta o mecanismo (en Inmunología) constituye realmente una manifestación o no de tolerancia.

Debido a que en el hombre la tolerancia es una exigencia (imperativo social), y en el SI es requerida para la protección del organismo (imperativo de salud), procuraremos delimitar el espacio axiológico que concierne a la tolerancia en las dos situaciones.

La tolerancia como actitud humana

La tolerancia humana como la generosidad puede ser concebida como la idealización de un reflejo innato: el instinto gregario que une en la naturaleza a los miembros de un grupo frente a los depredadores. Conducta altruista que el hombre consigue sublimar en sensación consciente transmitida por la palabra, vehículo connatural de la expresión de las emociones que separa radicalmente al ser humano del resto del reino animal⁷.

1. La relación tolerante en el ser humano En primer lugar, implica "la aceptación de un mal menor en vistas de evitar uno mayor", o una disposición a permitir lo menos bueno. De forma más amplia, se opone a la xenofobia, al dogmatismo y a la discriminación o exclusión, y se corresponde con una de las cualidades fundamentales de la vida democrática. El uso del verbo permitir la hace corresponder con una prerrogativa del que tiene el poder y la capacidad de moderar su ejercicio, indicando que no sólo afecta a la resignación del impotente, sino a las restricciones del poderoso. Hay, pues, una tolerancia propia del que tiene el poder y otra del que obedece¹⁸.

A la tolerancia del que tiene el poder los clásicos la llamaron *clemencia*. Séneca escribió el tratado De Clementia para influir sobre Nerón; Shakespeare hizo un elogio insuperable de la clemencia en *El mercader de Vene*-

cia, y Cervantes puso en boca de don Quijote la expresión "no es mejor la fama del juez riguroso que la del compasivo". También la llamaron benevolencia, actitud que prohíbe la altanería y la acritud y, tal como manifestó Séneca en sus *Cartas a Lucilio*: "(...) enseña a ser afables no sólo en palabras, sino también en hechos y sentimientos". La tolerancia del que obedece y exige sus derechos queda bien representada en la contemporaneidad por la actitud de Ghandi, al mostrar una oposición al gobierno británico de la India no visceral sino tolerante.

En segundo lugar, la tolerancia se entiende como "la aceptación de las opiniones contrarias de los demás por consideración a la diversidad e igualdad de las personas". Podría interpretarse como la disposición para admitir en el diferente una manera de ser y obrar distinta a la propia, así como la aceptación del pluralismo individual y de la diversidad biológica, algo que permea tanto de planteamientos filosófico-políticos como pedagógicos o científicos y requiere un reconocimiento del otro, del diferente, en el sentido generoso glosado por Octavio Paz²¹:

"Para que pueda ser he de ser otro, salir de mí, buscarme entre los otros, los otros que no son si yo no existo, los otros que me dan plena existencia".

Quien tolera retira, al menos temporalmente, su capacidad de impedir, y elimina las restricciones o reglas con un régimen de provisionalidad, de forma que puedan revertirse en cualquier momento²². En rigor, la tolerancia tiene un sentido pasivo, pues tolerar no equivale a dar licencia expresa o aceptar lo "tolerado", sino que está en la línea del táci-

to y simple no impedir, y no incluye acuerdo o avenencia.

Desde la ontología aristotélica, la tolerancia en el hombre puede también referirse a la aceptación de lo que el hombre es en sí mismo, *lo que es*, y de lo que le relaciona con el mundo exterior, *lo que no es*. Circunstancia no claramente deducible de las acepciones de su definición, pero imprescindible para que se puedan dar las otras modalidades de tolerancia²³.

2. Génesis y evolución de la tolerancia humana. De la noción a la idea y al concepto En la génesis histórica y evolución del concepto de tolerancia se pueden distinguir al menos tres etapas, en las que se ha pasado de la más elemental noción, a la idea, y de aquí al concepto actual de tolerancia.

2.1. La tolerancia en los orígenes del hombre. La noción de tolerancia

En lo referente a la especie humana, de acuerdo a un punto de vista científico y evolucionista, la necesidad de tolerar se inicia desde que por selección natural el *Homo sapiens* aparece sobre la tierra al comienzo de la humanización⁹. Desde esta visión, el hombre, una vez interiorizadas sus emociones, adquiriría el sentido cognitivo necesario para transformar las sensaciones primarias en sensaciones conscientes. Más tarde, por puro interés de mejorar sus condiciones de vida, aprendería a respetar su entorno y a procurarse los medios alimenticios y artísticos necesarios para superar el proceso selectivo natural²⁴.

Desde una concepción cristiana, y según el relato bíblico del *Génesis*, la necesidad de tolerar comenzaría en el momento en que el hombre, al perder la sobrenaturalidad y la inmortalidad, como consecuencia del pecado original (Génesis, 3), pasa a una situación terrenal que le obliga al trabajo y la lucha por su sustento²⁵. Se puede pensar que quizás en ese momento Dios, en su infinita generosidad, realizó el primer acto de tolerancia al permitir la supervivencia de Adán y Eva, dotándoles de capacidades cognitivas y de libre albedrío para elegir entre el bien y el mal (entre lo tolerable y lo intolerable). De un modo interesante, todo parece indicar que entre ambas concepciones existe sincronía cronológica26, de tal forma que, según interpretan algunos autores, Adán podría no sólo haber sido el primer individuo de la especie Homo sapiens, sino también el primer hombre dotado de inteligencia reflexiva, es decir, con alma. La dotación de alma reflejaría el primer hecho sobrenatural en el universo material^{27,28}, hecho que no necesariamente entra en contradicción con la teoría de la selección natural, pues sería un paso más que vendría a corroborar la necesidad de una adaptación progresiva al ambiente, de acuerdo con la proposición de Darwin²⁹.

El relato bíblico prosigue con las consecuencias que el pecado original tuvo en las luchas fratricidas entre Caín y Abel (*Génesis*, 4), que simbolizan los primeros atisbos de intolerancia. En este contexto, de la aparición del mal emanaría la lucha por la supervivencia y la noción de intolerancia, lo que inevitablemente llevaría a la necesidad de superarla mediante un proceso de adaptación o adquisición de tolerancia.

2.2. La tolerancia en el mundo clásico.De la noción a la idea de toleranciaLa noción de tolerancia se extiende por el universo filosófico greco-romano. Se puede

pensar que la idea de tolerancia se va configurando desde el comienzo de la filosofía y el paso del mito al *logos*³⁰. Sobre todo desde que Platón (siglo IV-V a.C.), con su *Teoría de las Ideas*, estableciera la dualidad entre el mundo de lo inteligible y de lo sensible³¹. Según esta visión, la tolerancia podría considerarse un fenómeno inmaterial (sombra o idea), esencia del conocimiento científico del concepto de tolerancia, y sólo la idea de tolerancia sería susceptible de conocimiento o "epistema", es decir, de "conocimiento inteligible".

La tolerancia, pues, no sería algo real ni tangible a los sentidos, ni susceptible de opinión desde la realidad sensible, por lo que únicamente de un modo indirecto podríamos tener una idea imperfecta de la misma, determinada por los efectos que produce. La tolerancia, así, se entendería como razón y como palabra, es decir, como capacidad para comprender y hacerse comprender31. En este doble sentido, la razón o logos sería la fuente de toda tolerancia, y la tolerancia, la única posibilidad de convivencia, aunque según Aristóteles los dos sentidos quedarían unidos, pues la esencia (idea) de la tolerancia no podría separarse de la materia²³. Nunca se podría decir que la tolerancia verdaderamente es, sino que fluye y cambia con el avance de las ideas y del conocimiento científico. Si se traslada esta conceptualidad al mundo actual, la realidad sensible de la tolerancia humana e inmunológica sería resultado o copia de la idea de tolerancia en una concepción platónica.

En lo que hoy llamamos tolerancia práctica, se podrían establecer también dos formas de intolerancia o enemistad, según proponía Platón en *La República*. La interna, en similitud a la discordia o *stasis* (frente a lo propio),

sabiendo que al enemigo interno habría que tolerarlo, y la externa o *polemos*, más próxima a la guerra, donde "la lucha es a muerte". Doble visión que se manifiesta también en el mundo romano y cristiano-teológico, preocupado por la aparición de herejes, donde el hereje, "enemigo interno" o *inimicus*, aunque producía daños a la comunidad era en parte tolerado, mientras que con el enemigo externo, *hostis*, se mantenía una guerra pública¹⁷.

Las dualidades descritas son perfectamente trasladables a la tolerancia inmunológica, por su doble fin de tolerar lo propio (enemigo interno) y permitir la defensa frente a patógenos (enemigo externo).

2.3. Tolerancia en la modernidad.

De la idea al concepto actual de tolerancia En la Edad Media la idea de tolerancia se extiende por la Patrística con la doctrina de San Agustín, retomada en la Escolástica por Santo Tomás de Aquino, quien sienta las bases de la conceptualización moderna de la tolerancia. Así, en la Suma Teológica³², afirma que "pueden ser tolerados los infieles en sus ritos aunque pequen, si se aporta algún bien que pueda venir de ello o para evitar un mal", y recomienda que en la tolerancia "los gobiernos humanos deben emular al divino, del que provienen".

Pero el dualismo razón-experiencia influye de manera notable en la Edad Moderna, después de la Reforma Luterana, y especialmente en la Ilustración bajo la influencia de Locke³³ y Voltaire³⁴, cuando se formula el concepto moderno de tolerancia. Locke en su *Carta sobre la tolerancia*, preconiza que la tolerancia es uno de los deberes del Estado. Voltaire, en su *Tratado sobre la tolerancia*, invoca tanto la necesidad de la tolerancia como la de no tolerar la intolerancia, especialmente la del dogmatismo religioso. El concepto de tolerancia se consolida con las aportaciones de otros filósofos como Leibniz³⁵, introductor del optimismo metafísico, y primero en mencionar que la tolerancia es armonía. En el siglo XX, entre otros filósofos, destaca Karl Popper³⁶, por su contribución a la tolerancia en el campo de la ciencia.

Con todo, la afirmación de la amplia dimensión del concepto de tolerancia se produce en la post-modernidad. Tras la II Guerra Mundial, los efectos del nazismo actuaron como revulsivo en la conciencia colectiva, siendo origen de una serie continuada de declaraciones en favor de la tolerancia. Como ejemplo, la Declaración de Derechos Humanos en 1948, la Declaración de Sevilla sobre la condición humana y la violencia en 1985, la Declaración de Viena en 1993, frente al renacer de la xenofobia y el antisemitismo y, finalmente, la Declaración de la UNESCO* del año 1995. En esta declaración, la tolerancia viene a ser considerada como la panacea para resolver todos los conflictos de nuestro tiempo, y en ella se recupera el concepto de armonía de Leibniz, al afirmar expresamente que "la tolerancia es la armonía de la diversidad"*,37. Armonía harto

^{*} Declaración de principios de la UNESCO: "La tolerancia consiste en el respeto, la aceptación y el aprecio de la rica diversidad de las culturas de nuestro mundo, de nuestras formas de expresión y medios de ser humanos. La fomenta el conocimiento, la actitud de apertura, la comunicación y la libertad de pensamiento, de conciencia y de religión. La tolerancia es la armonía de la diferencia. No sólo es un deber moral, sino además una necesidad política jurídica. La tolerancia, la virtud que hace posible la paz, contribuye a sustituir la cultura de guerra por la cultura de paz".

difícil de conseguir dado que la diversidad es prácticamente infinita.

La II Guerra Mundial marcó también un hito en el devenir de los avances científicos y cambió el escenario del saber inmunológico. La abundancia de heridos y grandes quemados que precisaban transfusiones e injertos de piel abrió el camino para el descubrimiento de los sistemas de histocompatibilidad y, su papel en trasplante, y el bombardeo atómico de Hiroshima y Nagasaki, el descubrimiento del origen de las células inmunitarias. Elementos básicos en la emergencia de tolerancia inmunológica.

La tolerancia como propiedad del sistema inmunitario

Como el hombre, el SI debe tratar de superar la diversidad biológica para mantener la integridad del organismo en salud. Para ese quehacer, se vale de una serie de estructuras y elementos que trabajan en red y a distancia. Red integrada por los órganos linfoides centrales (médula ósea y timo) y periféricos (ganglios linfáticos, bazo, amígdalas y tejido linfoide asociado al intestino), además de un variopinto conjunto de componentes celulares y moleculares38. La ventaja es que, al ser un sistema disperso, sus agentes efectores (células del SI) pueden llegar a explorar prácticamente todos los tejidos, donde identifican todo lo perjudicial que pueda invadir o dañar al organismo. Es como si el SI se hubiera adelantado a los recientes avances que, para el mundo de la comunicación, ha supuesto Internet⁷.

Cumplir ese objetivo exige armonizar dos líneas de actividad aparentemente contradictorias, pero igualmente específicas: una "belicista" de defensa o respuesta inmunitaria, que refleja el lado agresivo, y otra "pacificadora" de tolerancia o respuesta tolerogénica, con carácter protector de lo propio y modulador de la exacerbación de respuestas frente a los invasores, que propicia el equilibrio y armonía. Sin embargo, los mecanismos de la respuesta inmunitaria se conocen bastante bien, mientras los que subyacen en la respuesta tolerogénica comienzan a dilucidarse, gracias a resultados fehacientes en modelos experimentales, pero su evidencia es más escasa en la práctica clínica³⁹.

Antes de adentrarnos en el camino hacia la tolerancia inmunológica, tal vez sea pertinente refrescar algunos conceptos, a los que aludiré con frecuencia durante el resto de mi exposición.

- a) Los invasores. Pueden ser microorganismos patógenos (hongos, parásitos, bacterias y virus), elementos ambientales (pólenes y agentes químicos) o simplemente moléculas desconocidas susceptibles de ser reconocidas.
- b) Antígenos. Son moléculas distintivas de los invasores o de los tejidos propios (autoantígenos), y dianas reconocibles por el sistema inmunitario; en la práctica, cualquier tipo de molécula biológica, pero más frecuentemente son proteínas y glicolípidos. Los antígenos que inducen activación se denominan inmunógenos, mientras los que no inducen respuestas efectivas se conocen como tolerógenos. El SI no reconoce moléculas completas, sino pequeños fragmentos de antígeno, grupos determinantes o epítopos, que se acoplan estrechamente a las moléculas MHC. La mayoría de los antígenos poseen múltiples epítopos.

- c) Células para la tolerancia. Los principales son linfocitos B, T y células dendríticas o células presentadoras profesionales de antígeno (CPAs), pero también los macrófagos, las células endoteliales, los linfocitos B y las células NK, que efectúan el reconocimiento del antígeno mediante receptores específicos de cada estirpe celular.
- d) Genes y moléculas para la tolerancia. Mencionamos aquí los que crean diversidad por su primordial importancia en tolerancia, pero no excluye la participación de otros en situaciones puntuales.
- Mayor de Histocompatibilidad o MHC (del inglés, Major Histocompatibility Complex) para cualquier especie o HLA (del inglés, Human Leukocyte Antigens) en humanos. Los genes HLA se sitúan en el cromosoma 6 humano⁴⁰, son muy polimórficos, generan un gran número de variantes alélicas que codifican moléculas de clase I y clase II, imprescindibles para ligar péptidos antigénicos y formar complejos HLA-péptido reconocidos por los linfocitos T. Algunos genes como HLA-G, HLA-E, HLA-C e incluso CD1 se han postulado para la tolerancia.
- En segundo lugar, los *genes del comple- jo LRC (Leukocyte Receptor Complex)* del
 cromosoma 19, especialmente los genes
 KIR que codifican receptores específicos
 de las células NK y de algunos subtipos
 de linfocitos T, capaces de unirse selectivamente a moléculas HLA de clase I y
 transmitir al interior de las células que
 los expresan señales de inhibición o activación⁴¹. Como los anteriores, son altamente polimórficos.

- Menes de receptores de linfocitos T y B, respectivamente TCR⁴² y BCR⁴³ (del inglés, T cell y B cell receptor), no son polimórficos pero producen variabilidad por reordenamiento de sus segmentos génicos durante el proceso madurativo.
- Men AIRE o regulador de la autoinmunidad (Auto Inmune Regulator)⁴⁴, se cree responsable de la regulación transcripcional de la expresión promiscua de antígenos en el timo. Se expresa principalmente en el epitelio tímico, pero también en algunas células dendríticas y en testículo⁴⁵.

Tras este recordatorio estamos en condiciones de revisar las características y mecanismos que median en la adquisición de tolerancia.

1. La respuesta tolerogénica

Igual que el hombre, antes de decidir si tolera o no una situación, ha de reconocer al objeto tolerable, el SI debe reconocer lo suyo como "propio" para tolerarlo y diferenciarlo de lo extraño, lo que consigue gracias a los mecanismos de tolerancia. Sin embargo, frente a la imprecisión de la tolerancia como actitud humana, la definición de la tolerancia inmunológica es precisa y se corresponde con la capacidad específica de un individuo u organismo de no atacar a los componentes propios, mientras conserva la de responder a cualquier otro antígeno extraño. En sentido operativo, la tolerancia ocurre cuando un huésped inmunocompetente falla para dar respuesta a un desafío con un antígeno específico que produciría una respuesta mesurable en otro huésped no tolerante. Conviene enfatizar que, aunque el huésped falle para responder al antígeno, la respuesta tolerogénica no es un fallo per se, muy al contrario, es un proceso realmente activo, que reúne las siguientes características:

- 1. Es un fenómeno de naturaleza inmunológica.
- 2. Es específico frente a cada antígeno.
- 3. Es un proceso dinámico y activo de la inmunidad adaptativa.
- 4. Es inducible más fácilmente en linfocitos inmaduros.

Llegados a este punto, es oportuno aclarar qué es lo "propio" y lo "no-propio" para el sistema inmunitario.

2. ¿Qué es lo "propio" y lo "no propio" para el sistema inmunitario?

La distinción entre lo propio y lo no propio tiene una dimensión universal, filosófica y hasta metafísica, pues distinguir *lo que es*, "lo propio", de *lo que no es*, lo "no propio", no sólo ha sido una preocupación de la filosofía aristotélica²³, sino que en las últimas décadas ha preocupado y mucho a los inmunólogos. Lo cierto es que esta distinción es la base del conocimiento del papel del SI y, por ello, la Inmunología ha sido definida por Jean Dausset como "la ciencia de la defensa de lo propio contra lo no-propio respetando lo propio".

Por lo que hasta ahora se conoce, el SI entiende por propios todos aquellos componentes naturales presentes en el organismo, que un sistema inmune inmaduro del feto comienza a identificar con precisión en el seno materno. Esos componentes "propios" incluyen todos los epítopos que puede codificar el ADN de un individuo dado, mientras "no propios" se consideran los no codificados por su ADN y no identificados durante el desarrollo fetal.

Lo no propio se extiende también al conjunto del medio, incluido el inerte⁴⁶.

El aprendizaje para esta distinción va unido a un sistema complejo de "etiquetaje" interno de los elementos propios, del que son responsables las "moléculas de histocompatibilidad", ampliamente variables. Su amplia diversidad se genera tanto por recombinación genética como por mutaciones espontáneas. Por este motivo, los genes HLA o MHC se han revelado como auténticos marcadores de lo propio de cada organismo que actúan a modo de "código de barras biológico" único e irrepetible, considerado por su descubridor como el sello de la individualidad⁴⁶. Hasta tal punto son importantes, que la educación para el reconocimiento de un antígeno único depende, por un lado de su refinada unión al péptido antigénico y, por otro, al receptor de la célula T. Hecho conocido como "restricción por el MHC"47 y que condiciona altamente el proceso de selección positiva y negativa de los linfocitos T en el timo48.

La refinada habilidad de esta restricción se conoció en los años 70 del siglo pasado, gracias a trabajos de investigación en modelos experimentales. El grupo de Benacerraf determinó que la interacción eficaz entre los linfocitos B y T requiere que compartan una molécula MHC⁴⁹. Shevach describió que la respuesta proliferativa de linfocitos T requería igualmente un emparejamiento MHC con las CPAs frente a las que respondían⁵⁰, y Zinkernagel y Doherty, en 1974, descubrieron que el MHC restringía la respuesta específica de los linfocitos T frente a virus⁵¹. Además, la cristalización de la molécula HLA-A2 humana evidenció la perfecta unión del péptido antigénico con estas moléculas52. Dada la diversidad MHC, desde un punto de vista evolutivo, se puede decir que la tolerancia tiene un carácter poligénico interno, sobre el que se ejerce una presión selectiva externa mantenida por el antígeno.

Curiosamente, la base teórica de la tolerancia inmunológica se había esbozado por Burnet y Fenner en 1949, con la hipótesis que dio origen a la teoría de la selección clonal, según la cual el organismo es capaz de desarrollar ontogenéticamente un sistema para distinguir lo propio y evitar reaccionar contra él. La teoría se consolidó con la demostración por Ray Owen53 de que la tolerancia inmunológica era inducible en la vida fetal, cuando gemelos no idénticos compartían sus sistemas hematopoyéticos y, por Peter Medawar⁵⁴, al mostrar su inducción en ratones neonatos que aceptaban injertos de piel no compatibles. Trabajos que también demostraron que la aceptación y el rechazo de injertos de piel estaban regidos por el sistema MHC.

Cuestión no menos importante ha sido conocer cómo el SI produce un repertorio virtualmente infinito de células efectoras que ejercen su función sin reaccionar frente a las miles de proteínas diferentes que el organismo es capaz de producir. En especial, por la dificultad para considerar extraño un fragmento proteico de una bacteria o virus, que tenga homología estructural con determinantes antigénicos derivados de una célula propia. Ante tal complejidad, el sistema inmunitario tiene que realizar auténticos juegos malabares, para, primero, reconocer las etiquetas distintivas de su propio organismo y, después, las que porta el enemigo, para finalmente dirigir su acción contra los invasores sin causar daño al organismo. Algo que yo me atrevería a denominar la "paradoja inmunológica".

Tampoco es tarea sencilla entender cómo el sistema inmunitario fetal comienza a diferen-

ciar los componentes propios y a tolerar los componentes maternos, sin que ambos mecanismos entren en conflicto, pero se sabe que el intercambio de señales cognitivas con el entorno materno es importante para la diferenciación celular y el desarrollo del SI. La cuestión se complica porque no se "nace" con un sistema inmunitario completamente maduro, y tras el nacimiento y primeros años de vida se ha de continuar reconociendo la avalancha de patógenos del medio externo, hasta que la maduración culmina en el estado adulto.

Pese a la complejidad, el proceso lo garantizan una serie de mecanismos que conducen al desarrollo de tolerancia inmunológica. Pero ¿cuál es la naturaleza y cuáles los mecanismos implicados en este proceso?

3. Modalidades de tolerancia inmunológica El SI, en el curso de su ontogenia, genera un vasto repertorio de clones linfoides con especificidades para un amplio abanico de antígenos, susceptibles de experimentar tolerancia por inactivación simultánea, física o funcional. Dependiendo del lugar donde ocurra y del mecanismo, la tolerancia puede ser natural, central y periférica o inducida³⁸.

Sea cual sea el mecanismo, el éxito depende de que el SI sea capaz de combinar sus elementos en hábil armonía, como lo hace una orquesta que interpreta una maravillosa sinfonía. Metafóricamente hablando, aquí la partitura la escriben los genes HLA (compositor) y la dirección la asumen los linfocitos T CD4⁺. Pero una correcta interpretación precisa también de avezados instrumentistas (aquí, el conjunto de otras células inmunocompetentes) capaces de ejecutar, sin error, las instrucciones recibidas de los primeros, enviadas por señales directas (contacto celu-

MARÍA DEL ROCÍO ÁLVAREZ LÓPEZ

lar) o a distancia, por las citoquinas y factores solubles que segregan. Para una correcta dinámica se exige igualmente, que los intérpretes, hayan adquirido destrezas progresivas desde la infancia, mantenidas por un entrenamiento permanente para que, además de distinguir con precisión las notas, los acordes, los compases y hasta los ritmos de la partitura, puedan conocer cuándo y dónde deben intervenir. Por último, para una interpretación perfecta se requiere un espacio y un entorno favorable, como el que aportan los órganos linfoides. En estas condiciones, todo queda preparado para interpretar con éxito la sinfonía para la tolerancia inmunológica, compuesta por cuatro movimientos, tres de los cuales transcurren durante la tolerancia central y el cuarto en la periférica.

3.1. Tolerancia central

Acontece en los órganos linfoides primarios, médula ósea y timo, donde respectivamente los linfocitos B y los T experimentan varios ciclos formativos y son instruidos para reordenar los genes de sus receptores BCR y TCR, originando nuevos clones celulares con receptores diversos.

Al ocupar los linfocitos T el eje central de la respuesta celular, por su capacidad de colaborar en la producción de anticuerpos por linfocitos B y en la modulación de receptores en las células dendríticas inductoras de supresión⁵⁵, su impacto en tolerancia resulta cuantitativamente mayor. Motivo que junto a la limitación temporal nos lleva a centrarnos en la tolerancia de células T.

El primer movimiento de la sinfonía para la tolerancia de linfocitos T se inicia con la llegada de los progenitores linfoides de la médula ósea al timo, donde inician la maduración intratímica y se denominan timocitos⁵⁶. Los timocitos en su evolución a timocitos maduros sufren sendos procesos de selección positiva y negativa, condicionados por la afinidad de la interacción del TCR con el MHC de las células del epitelio tímico cortical y de las células dendríticas del timo48. En la fase que co-expresan CD4+ y CD8+ (dobles positivos), experimentan una serie de reordenamientos y recombinaciones en los genes de las cadenas del TCR, que mediadas por la intervención de unas proteínas denominadas RAG recombinasas⁵⁷, originan los TCRs específicos en cada clon⁵⁸. Los timocitos, incapaces de reordenar sus receptores para reconocer las moléculas MHC-I o MHC-II (afinidad nula) de las células epiteliales corticales, sufren selección negativa y son eliminados por apoptosis59,c (deleción clonal), mientras los que sí reordenan el TCR para reconocer los complejos péptido-MHC con

c. Apoptosis. Se denomina también "muerte celular programada". Al menos en algunos casos, la apoptosis es una muerte celular programada genéticamente, que forma parte del repertorio de respuestas adaptativas de la célula ante ciertos estímulos o ante la ausencia de otros. Hay genes que la estimulan como p53 y myc y otros que la inhiben como bcl2, y consiste en la fragmentación del ADN por acción de la endonucleasas en múltiplos de unos 200 pb, el equivalente al que existe en cada nucleosoma. Esta fragmentación da un patrón "en escalera" cuando el ADN se somete a electroforesis. Al final del proceso la célula se descompone y da lugar a los denominados "cuerpos apoptóticos" que son degradados por los fagotitos, evitando que se libere el contenido celular y la respuesta inflamatoria que generaría. Es un mecanismo que se opone a la necrosis, donde las células liberan sus contenidos y producen inflamación asociada a la destrucción de tejido. La apoptosis posee un claro sentido evolutivo y adaptativo, pues el suicidio ("altruismo citológico") de las células es beneficioso para el individuo. Esto es especialmente cierto para los linfocitos, que tienen per se una gran capacidad proliferativa, y que están casi en el límite de su "potencial cancerígeno".

afinidad intermedia, en esta primera instancia, se seleccionan positivamente para sobrevivir⁶⁰. De manera que algunos autores han sugerido que en el delicado reconocimiento MHC por los timocitos puede intervenir algún tipo de señal protectora ("beso de la vida") que les libraría de la muerte celular programada⁶¹.

El segundo movimiento comienza con el paso de los timocitos seleccionados, de la zona cortical a la médula tímica, donde son sometidos a un nuevo examen, y los que ligan con afinidad intermedia los antígenos propios en las células epiteliales e interdigitantes medulares vuelven a ser seleccionados positivamente. Los timocitos con TCR de alta afinidad por autopéptidos o por MHC vacíos, y los que llevan TCR de baja afinidad, sufren una segunda selección negativa y mueren por apoptosis. Durante la selección positiva en la medula tímica, los timocitos suspenden la producción del tipo de co-receptor que no habrán de utilizar (CD4 o CD8), y se diferencian en timocitos CD4+CD8- y CD4-CD8⁺, origen de los dos linajes de linfocitos T CD4+ y CD8+. La expresión de CD4 depende de que el TCR reordenado sea específico para MHC de clase II y la de CD8 de que lo sea para MHC de clase I.

En cualquier caso, sólo se seleccionan los linfocitos compatibles con la partitura escrita por el MHC tímico y quedan en condiciones de hacer una interpretación adecuada y armónica de lo que es lo propio. Comoquiera que tras la purga tímica sólo sobreviven aproximadamente un 3% de las células que afloran de la médula ósea, parece que el mecanismo predominante en la tolerancia central es la deleción clonal.

No quiero proseguir sin rendir un merecido homenaje a unos grupos de investigadores que mediante elegantes experimentos en modelos de ratón dilucidaron los mecanismos básicos que condicionan las interacciones del TCR y el MHC del epitelio tímico. Glimcher en 1993 demostró la importancia de las moléculas MHC del estroma de la corteza tímica en la selección positiva⁶² y poco después Surch y Oukka el papel de la medula tímica en la selección negativa^{63,64}. Tonegawa⁶⁵, Sebzda⁶⁶, y Cook⁶⁷ evidenciaron, respectivamente, la importancia de la afinidad entre el TCR del timocito y el complejo MHC-péptido y la relevancia de la concentración de moléculas MHC para que la selección tímica sea posible.

Del timo, además de las células que no se eliminan por apoptosis, también emergen células reguladoras naturales (nTreg) y, se ha postulado que corresponden a linfocitos con tan alta afinidad por antígenos propios que logran superar los umbrales de deleción y son programados por una vía intratímica exclusiva⁶⁸. Una vez pasan a la periferia, las nTreg permanecen recrutables para funciones reguladoras y de tolerancia periférica. La novedad es que este postulado concede un papel a las células que reaccionan con alta afinidad por lo propio, y viene a cambiar el panorama de lo que hasta ahora se conocía sobre la tolerancia central⁶⁹.

La sinfonía continúa en su tercer movimiento, con el paso de los timocitos simple positivos a linfocitos CD4+ o CD8+ convertidos en familias (clones) programadas para fabricar un solo tipo de TCR, que liga complejos MHC-péptido en las células diana o enfermas. La ventaja operativa es que las células emigrantes del timo son entidades móviles, que conservan la posibilidad de comerciar y realizar transacciones con antí-

genos extraños cuando desde la circulación se deslizan a los diversos tejidos, rastreando la presencia de invasores o buscan cobijo en los órganos linfoides periféricos, donde comienzan un nuevo ciclo vital. Todo indica que, en virtud de las variaciones que un TCR experimenta dentro del timo, se crea un repertorio ilimitado de especificidades o "diversidad del receptor", que permite la reacción cruzada con múltiples péptidos exógenos provistos de secuencias homólogas a los memorizados en el timo. Una explicación más reciente propone que las células epiteliales de la médula tímica pueden mantener una expresión ectópica promiscua de péptidos específicos de tejidos periféricos e incluso de microorganismos^{70,71}, expresión regulada por el gen AIRE⁴⁴ que daría origen ya en el timo a clones T reactivos frente a péptidos extraños (no-propios) enclavados en el MHC propio (combinación denominada como "lo propio alterado"). Lo cierto es que la autotolerancia puede ser producto del fomento de la eliminación de células T autorreactivas, simultáneo al desarrollo de las que por reacción cruzada o por reconocer específicamente lo extraño pueden más tarde identificar a los invasores. Esta facultad de discriminación entre lo propio y no propio mantiene la plasticidad del SI para adaptarse a los cambios ambientales y constituye también una ventaja evolutiva.

Como todo en ciencia, las demostraciones referidas a la teoría de la maduración selectiva de linfocitos T no se ha liberado de controversias, y se han emitido nuevas teorías como la de Matzinger⁷², postulando que, aunque la selección negativa es necesaria para evitar autorreactividad, la selección positiva puede no necesariamente ocurrir y que las seña-

les de peligro producidas por estrés o traumatismos en tejidos periféricos serían las responsables de activar el sistema⁷³. Sin embargo, aunque esta propuesta sea razonable, experimentalmente es menos contrastada.

3.2. Tolerancia periférica

Camino del final de la sinfonía se inicia el cuarto movimiento, precisamente cuando los linfocitos que escapan a la purga tímica alcanzan los órganos linfoides y tejidos periféricos, donde serán sometidos a nuevos mecanismos de tolerancia. La existencia de tolerancia periférica propuesta inicialmente por el grupo de Richard Gershon74 es una garantía para evitar que algunos clones autorreactivos puedan reconocer antígenos de los tejidos "periféricos" no representados en el timo, y reactivarse provocando lesiones tisulares. De todos modos, la lista de esos antígenos puede no parecer tan amplia, precisamente porque las células del epitelio tímico pueden también expresar productos génicos restringidos a tejidos periféricos.

Una prueba fehaciente de que la tolerancia continúa en los órganos linfoides periféricos fue el hallazgo en modelos animales normales de la existencia de clones autorreactivos que reconocían colágeno tipo II, proteína básica de la mielina, receptores de acetilcolina o antígenos de los islotes de Langerhans, pero eran incapaces de responder a esos antígenos o atacar los tejidos que los expresaban^{75,76}. Indicio claro

3.2.1. Mecanismos de tolerancia periférica de células T. En virtud de esas evidencias, parece claro que los clones emigrantes de los órganos centrales deben seguir controlados (regulados) para evitar su autorreactividad,

pero no es tan evidente cuántos y cómo de importantes son los mecanismos de tolerancia periférica. Aun así, se sabe que son variados y median tanto en el mantenimiento como en la adquisición de *novo* de tolerancia.

Para analizar los principales mecanismos que operan en la tolerancia periférica, nos será útil rememorar que en la activación del linfocito T intervienen como mínimo dos señales77: la apartada por la fina unión de su TCR al péptido contenido en las moléculas MHC de las CPAs (señal 1) y la unión a otros pares de moléculas co-estimuladoras (señal 2). La vía coestimuladora mejor estudiada es la generada por la ocupación de las moléculas CD28 y CTLA4 (del inglés, Cytotoxic-T-Lymphocyte Associated protein 4) del linfocito T, indistintamente por sus ligandos CD80/CD86 en las CPAs⁷⁸. Si la unión se hace con CD28, la activación es completa79. Otros pares de moléculas de interés son CD40/CD40L, con función colaboradora en la activación de linfocitos80; PD1/PD1L, con función inhibidora⁸¹, y Fas/FasL o CD95/CD178), que induce apoptosis82.

Anergia o inhibición clonal. Es una falta de respuesta del linfocito T al estímulo antigénico debida a un defecto en la segunda señal de activación aportada por CD28 y CD80/CD8683. Defecto que no implica muerte celular, pero se traduce en inhibición funcional o anergia y redunda en la modulación negativa de la respuesta durante la fase de activación. En efecto, los linfocitos que entran en estado anérgico, aunque continúan reconociendo péptidos propios, no sólo no responden a ellos sino que quedan inhabilitados para ulteriores estímulos del mismo antígeno.

Es un mecanismo duradero pero reversible por manipulación con concentraciones altas de interleuquina 2 (IL-2) exógena, sugiriendo que en la activación T sin co-estimulación no se produce IL-2 en el nivel necesario para desencadenar una respuesta efectiva. Por otro lado, cuando CTLA4 se une a CD80/CD86, también se genera un estado de no respuesta que se conoce como inhibición, aparentemente conducido por aumento de IL-10 e IDO (indolamina 2,3 dioxigenasa)84. Artificialmente, la anergia puede ser inducida por bloqueo de las uniones CD80/CD86-CD28 y CD40-CD40L con anticuerpos monoclonales durante el reconocimiento antigénico85, pero el bloqueo de CD80/CD86-CTLA4, revierte en aumento de la respuesta. De manera que CD28 y CTLA4 representan la cara y la cruz de la respuesta activa y la tolerogénica86.

La tolerancia in vivo de células T CD4⁺ y CD8⁺ antígeno específicas parece mediada por la ubiquitina E3-ligasa que reduce el nivel de fosfolipasa C fosforilada (PLC-γ) y previene la liberación de calcio intracelular⁸⁷. También otros genes controlados por isoformas de ubiquitina E3-ligasa, como GRAIL, han sido también asociados con la inducción de anergia de linfocitos T *in vitro*⁸⁸. Todo indica que la ubiquitinización es importante en las fases tempranas de inducción de anergia⁸⁹.

Ignorancia. Supone la impotencia de los linfocitos T para detectar la presencia de antígenos propios en tejidos especialmente protegidos, conocidos como sitios de "privilegio inmunológico". Suele estar originada por la presencia de barreras físicas entre los tejidos y los linfocitos T, por la pérdida de drenaje linfático o escasa presencia de CPAs⁹⁰. También se ha asociado a la ausencia de moléculas de

MHC de clase II⁹¹, escasa antigenicidad, falta de moléculas de adhesión y a la inducción de moléculas inductoras de apoptosis como CD95L y de moléculas HLA de clase I no clásicas como HLA-G⁹². A pesar de que exista ignorancia, cualquier mecanismo que altere esas barreras puede ocasionar daño por autorreactivación.

Entre los sitios con privilegio inmunitario más conocidos, figuran la barrera acuo-sanguínea de la cámara anterior del ojo⁹⁰, el sistema nervioso central (SNC) por la barrerahematoencefálica⁹³ y otros como la placenta, los testículos, el ovario, el hígado, algunos tumores e incluso los folículos pilosos⁹⁴.

Deleción clonal. Produce eliminación de clones reactivos mediante dos estrategias diferentes:

- a) Apoptosis inducida vía CD95/CD95L⁸², mecanismo utilizado por ciertas células tisulares como hepatocitos y enterocitos e incluso células tumorales, para escapar a la inmunovigilancia. La expresión forzada de FasL en linfocitos B y T activados les vuelve susceptibles tanto al suicidio como a la muerte fratricida.
- b Muerte celular inducida por activación (AICD)⁹⁵. Desencadena la muerte de linfocitos con excesiva e indeseable activación, producida por uniones repetitivas del antígeno con el TCR. Se piensa que es favorecida por moléculas como IL-2 que por la ruta Stat-5AB inducirían la sobreexpresión en la membrana celular de la molécula FasL, mientras podría ser antagonizada por TGF-β1. Es un mecanismo que no suele producir tolerancia completa, pero sirve para

disminuir la frecuencia de precursores activados; hasta es reemplazada por la anergia, mecanismo más efectivo.

Regulación y supresión celular, una función realizada especialmente por los linfocitos T CD4+ reguladores y T CD8+ supresores, cuya "sagrada misión" es reducir la autorreactividad potencialmente patogénica, actuando una vez que la activación ha tenido lugar. Hay evidencia emergente de que también algunas células NK, NKT y células dendríticas inmaduras median en la regulación.

Las células T CD4⁺ (nTreg) y algunas células NK y NKT se consideran "células supresoras naturales" por estar presentes en el repertorio antes de la activación, y actuar durante las fases tempranas de la respuesta innata, de la respuesta primaria adaptativa o de ambas, controlando la magnitud de la respuesta. Por el contrario, los linfocitos T CD8⁺ supresores no están presentes en el repertorio inicial, sino que se diferencian en células efectoras durante la respuesta primaria y funcionan como supresoras en la secundaria.

a) Células T CD4+ reguladoras (Treg). Inicialmente se postuló que formaban un linaje diferente, caracterizado por la expresión de CD25, la cadena alfa del receptor de interleuquina 2 (IL-2R), pero CD25 se expresa virtualmente en todos los linfocitos T activados, y las células que no lo expresan (CD4+CD25-) también pueden ejercer función reguladora%. Para una mejor definición de su fenotipo, se han buscado otros marcadores como CTLA4, GITR o incluso la liberación de citoquinas IL-10 y TGF-beta, aunque también son compartidos con

otros linfocitos. Por eso, quizás, el factor de transcripción FoxP3 que se sobreexpresa en todas las células que exhiben actividad supresora sea el responsable real y el rasgo que mejor defina la función supresora⁹⁷. Hoy, entre las células T CD4⁺ reguladoras se pueden distinguir:

- Reguladoras naturales (nTreg), originadas en el timo y con fenotipo CD4+CD25+FOXP3+ que parecen actuar por contacto y contar con un amplio repertorio TCRs⁹⁸.
- Reguladoras inducidas periféricamente por células dendríticas tolerogénicas (Tr1), que ejercen su acción vía IL-10 y TGF-β1⁹⁹.
- Reguladoras con alta expresión de TGFβ1 (Th3), también inducidas periféricamente¹⁰⁰.

Hay resultados que las asocian con la prevención de la autoinmunidad¹⁰¹, y por eso se plantea su uso en nuevas terapias inmunosupresoras en enfermedades autoinmunitarias y alérgicas. Pero ello, exige encontrar marcadores más específicos para cada subtipo.

b) Células T CD8⁺ supresoras (Ts)¹⁰². Son efectoras de supresión específica en la vía periférica y actúan después de la activación, se asocian a un fenotipo CD8⁺CD28⁻¹⁰³. No inducen apoptosis en la célula blanco y se pueden generar in vitro, tras múltiples rondas de estimulación con CPAs alogénicas¹⁰⁴.

La acción supresora de las células Ts sobre las T CD4⁺ colaboradoras (Th) precisa que ambos subtipos T reconozcan respectivamente MHC clase-I y MHC clase-II sobre la misma CPA¹⁰⁵. Durante ese proceso, la célula Ts actúa inhibiendo en la presentadora la sobre-expresión de CD80 y CD86 e induciendo la expresión de receptores ILT-3 e ILT-4 (*Immunoglobulin Like Transcript-3 y 4*), de forma que la APC no sólo es incapaz de inducir y sostener una activación completa de linfocitos Th CD4⁺, sino que induce anergia y una respuesta tolerogénica⁵⁵.

Más reciente es la propuesta de la existencia de otro subtipo de células T CD8+ supresoras que se ha propuesto participan en la resistencia a la encefalitis autoinmune experimental (EAE) y evitan la recidiva de la enfermedad¹⁰⁶. Se trata de células que reconocen péptidos en el contexto de moléculas MHC no clásicas Qa-1 en el ratón, o HLA-E en humanos, como estructuras subrogadas expresadas sólo sobre ciertos linfocitos T (autorreactivos) con afinidad intermedia por el autoantígeno. Su atractivo es que, como la EAE es el modelo experimental de la esclerosis múltiple, se ha sugerido que podrían participar en la remisión de esa enfermedad en humanos y que son células inducibles durante el desarrollo tímico y pueden inhibir la respuesta a péptidos convencionales¹⁰⁷. El uso de moléculas MHC no clásicas (Qa-1 o HLA-E) diferentes a las MHC clásicas que inducen activación indica que su función es tan restringida que no afecta a las células con alta afinidad y especificidad por lo extraño. De tal suerte que, al evitar competitividad por la molécula presentadora de antígeno, podrían prevenir la patogénesis autoinmunitaria, con la ventaja de favorecer al mismo tiempo la optimización de las respuestas defensivas frente a lo extraño¹⁰⁸. Razón por la que son candidatas para proseguir investigaciones en la línea de su uso en terapia celular para proteger frente a enfermedades autoinmunitarias.

El atractivo resultado en animales ha hecho que algunos investigadores hayan comenzado a describir una situación paralela en humanos, sugiriendo que las células T CD8⁺ humanas pueden ser también inducidas a diferenciarse en supresoras dependientes de HLA-E109.

- c) Células NK, tradicionalmente conocidas por su papel en la respuesta innata y en la defensa anti-tumoral. Sin embargo, se ha descubierto que expresan una gran variedad de receptores activadores e inhibidores, siendo los receptores KIR (del inglés, Killer cell Immunoglobulinlike Receptors)110 que tienen como ligandos específicos moléculas HLA de clase I y en especial moléculas HLA-C, con los heterodímeros CD94/Nkg2A, los que podrían ser de mayor importancia en regulación. En efecto, la interacción KIR-ligando HLA-I transmite señales al interior de la célula portadora del receptor KIR, que puede redundar en una inhibición de su actividad lítica que lleve a la tolerancia.
- d) *Células T CD8*⁺*CD28*⁻*KIR2D positivas*. Es un subtipo celular T de reciente descripción con una representación minoritaria en la sangre periférica de individuos normales, pero que ante estímulos

- antigénicos crónicos puede experimentar una notable expansión¹¹¹. Nuestro grupo, ha demostrado recientemente que una mayor representatividad de estas células en pacientes que esperan un trasplante hepático parece favorecer la posterior aceptación del injerto¹¹². Observación que sugiere su mediación en alotolerancia.
- e) Células NKT. Constituyen una población T bien diferenciada que comparte propiedades con células NK y linfocitos T, pues expresan CD3 y un receptor TCRa/β con una cadena invariante Vα24-JαQ. Su peculiaridad radica en que reconocen específicamente glicolípidos de patógenos como la alfa-galactosilceramida en el contexto de CD1d (una molécula MHC no clásica)¹¹³. Originalmente se pensó que mediaban en la respuesta innata que elimina células tumorales y ciertos patógenos, pero hoy se sabe que por ser productoras de IL-4 pueden mediar en inflamación, inmunidad tipo Th2 y autoinmunidad. Curiosamente, la inyección de células NKT en ratones NOD previene el desarrollo de diabetes de tipo 1, mientras su depleción o eliminación temprana acelera la aparición de la enfermedad¹¹⁴.
- f) Células dendríticas. Cuando son inmaduras o se han tolerizado115 por contacto con células supresoras expresan receptores de inhibición y, pueden originar una cascada que transfiere la acción supresora de una célula, produciendo "tolerancia infecciosa"55. Pueden ser usadas para transferir la supresión a nuevos hospedadores activados frente al mismo antígeno.

3.2.2. Otros mecanismos reguladores. Sólo mencionaré la tolerancia de linfocitos B, que se produce por proceso denominado reedición del receptor (receptor editing) y evita la producción de anticuerpos anti-propio¹¹⁶. También las interacciones idiotipo anti-diotipo y otros mecanismos menos específicos producidos por citoquinas117 y moléculas solubles como IDO y HLA-G soluble¹¹⁸.

Hasta aquí, a grandes rasgos, lo que atañe a la tolerancia natural. Pero la tolerancia puede también ser inducida.

3.3. Tolerancia inducida

Además de las formas anteriores de tolerancia natural, la tolerancia puede ser inducida bien por cambios que el organismo realiza de manera espontánea, como la "tolerancia materno fetal" o mediante maniobras deliberadas de manipulación del sistema inmunitario con fines terapéuticos para:

- Proteger y producir desensibilización frente a reacciones indeseadas o peligrosas, como las reacciones alérgicas a antígenos frecuentes.
- Revertir mecanismos en enfermedades autoinmunes.
- ▶ Facilitar la supervivencia de injertos.

Mientras la tolerancia en enfermedades autoinmunes y alérgicas hace referencia a autoantígenos, la materno-fetal y del trasplante pretende la aceptación de aloantígenos y se denomina alotolerancia.

3.3.1. Tolerancia materno-fetal. El feto se considera un trasplante semialogénico para la madre, por aportar antígenos extraños del padre (aloantígenos), con quien com-

parte la mitad de sus genes HLA. En teoría, podría inducir respuestas de rechazo y no lo hace, por lo que se considera un modelo de inducción de alotolerancia natural. La implantación del feto en la cavidad intrauterina es el resultado de una adaptación evolutiva, en la que el diálogo madre-feto viene condicionado, entre otros, por diversos factores inmunológicos que modifican la función de los constituyentes celulares de la interfase materno-fetal¹¹⁹. El trofoblasto, además de ser una barrera física de privilegio inmunitario, tiene una función activa en la inducción de tolerancia, pues contiene un bajo nivel de moléculas HLA de clase I clásicas (sólo expresa HLA-C)120; a cambio expresa moléculas HLA de clase Ib, HLA-G121 y HLA-E¹²². Se ha especulado con que la expresión de HLA-G y HLA-C podría inducir la expresión de receptores de inhibición KIR (Licensing hypotesis)123 y heterodímeros CD94/NKG2 (receptor que reconoce péptidos de HLA-G unidos a HLA-E) sobre células NK y T deciduales maternas que inhibirían su capacidad lítica124. Algunas de las células deciduales podrían ser también ser eliminadas vía Fas-FasL, y ciertas citoquinas junto con las hormonas crearían un microambiente favorable para que la gestación llegue a término125.

Nuevas informaciones señalan que los progenitores linfoides de origen fetal pueden pasar a la madre transformándose en células funcionales que ulteriormente mediarían enfermedades autoinmunitarias 126 e inversamente, que las células de la madre pasan a los nódulos linfáticos del feto, donde inducen una población de células supresoras del ataque por el feto a las células maternas. Después del nacimiento, y durante los primeros años de

la vida adulta, estas células pueden continuar suprimiendo la respuesta frente a células maternas, lo que explicaría que los pacientes que necesitan trasplantes tiendan a tolerar mejor los tejidos que son similares a los de sus madres¹²⁷.

Sin entrar en más detalles, sí diremos que los avances en la tolerancia materno-fetal, además de contribuir a comprender los mecanismos que mejoran la fertilidad, son un buen modelo para comprender la regulación de la respuesta tolerogénica y la tolerancia en trasplantes¹²⁸.

3.3.2. Tolerancia en trasplante. Si hay un campo donde la inducción de tolerancia preocupa, es el del trasplante, en el que la tolerancia se entiende como "la ausencia de respuesta inmunitaria destructiva para el injerto en ausencia de terapia inmunosupresora"¹²⁹. Aunque hace más de 50 años que los trabajos de Owen y Medawar descubrieron que la tolerancia era inducible en animales con un sistema inmunitario inmaduro^{53,54}, lo cierto es que en grandes animales y humanos la tolerancia de largo plazo no se ha conseguido. Lo ideal es conocer los mecanismos que llevan a la tolerancia espontánea para poder modularlos terapéuticamente.

La realidad es, que como las respuestas frente al injerto dependen de la combinación donante-receptor, la terapia supresora emprendida a mitad de los años 80 no da el mismo resultado en todas las combinaciones¹³⁰. Más aún, la inmunosupresión continuada tiene efectos tóxicos, favorece las infecciones oportunistas y la aparición de tumores. Por eso se vuelve preconizar la necesidad de conocer bien cada combinación para aplicar terapias personalizadas¹³¹ o en su

defecto poder reducir los niveles de inmunosupresión cuando sean parejas candidatas a desarrollar tolerancia¹³².

Mientras no se dispone de las terapias más apropiadas, se hacen esfuerzos para identificar marcadores predictivos, usando diversas estrategias 133 de las que se esperan beneficios en un futuro próximo:

- Selección inmunogenética prospectiva de donantes y receptores.
- Monitorización inmunológica pre y post-trasplante.
- Estudios en situaciones de especial tolerancia, como trasplante hepático y pacientes que abandonan espontáneamente la inmunosupresión sin rechazar los injertos, proceso denominado "tolerancia funcional".
- Ensayos clínicos prospectivos de retirada o atenuación de la inmunosupresión y nuevos fármacos inductores de tolerancia. Aunque el número de pacientes a los que se les puede retirar con éxito la inmunosupresión es puramente anecdótico, pueden servir para desentrañar las causas de esa tolerancia y su posibilidad de extrapolación a otros pacientes.

Todos los mecanismos que hemos ido desgranando en este discurso pueden participar en el desarrollo de tolerancia en trasplantes. Proceso que se cree transcurre en tres fases: una fase de inducción, donde hay una expansión de células alorreactivas totales; una fase de acomodación o tolerancia meta-estable, en la que intervienen mecanismos de deleción, anergia y empiezan a aparecer algunas células reguladoras, y una fase de tolerancia estable, donde la multiplicación de células reguladoras parece esencial¹³⁴, convirtiéndose esta estabilidad en la última fase. De hecho se considera que las células T reguladoras/supresoras tienen un papel clave en el éxito del trasplante a largo plazo, y que pueden llegar a bloquear la respuesta nociva frente al injerto. De ahí, la gran actividad investigadora centrada en su caracterización y mecanismos que usan para frenar el rechazo, así como la utilidad de su inducción en clínica o bien su potencial uso en terapia celular¹³⁵.

En este sentido el hígado se considera un órgano inmunoprivilegiado porque los injertos hepáticos son mejor aceptados y desde los años 90 han servido como modelo para estudiar la alotolerancia en humanos¹³⁶. Precisamente nuestro grupo ha dedicado parte de sus trabajos a investigar la "inmunorregulación en trasplante hepático" y ha realizado diversas contribuciones sobre factores que predisponen a esa tolerancia.

Como novedad algunos de nuestros estudios han observado que la compatibilidad HLA, tan importante en otros órganos y en médula ósea, en hígado no sólo no parece suponer un beneficio sino que incluso en presencia de preinfección viral favorece la aparición de rechazo agudo¹³⁷. Otra novedad ha sido la descripción de que la compatibilidad de genes HLA-C, genes que se pensaba ejercían menor influencia, puede favorecer la aceptación del injerto138, sobre todo cuando un órgano HLA-C heterocigoto (~ el 50% de los casos) se implanta en un receptor HLA-C homocigoto para el grupo de alelos C1139. De estos resultados podrían beneficiarse al menos el 50% de los trasplantes de hígado. Además, el beneficio de HLA-C se ha demostrado también en trasplante hematopoyético¹⁴⁰. La monitorización postrasplante ha sido también fuente de datos de interés para diferenciar la predisposición al rechazo agudo precoz o a la buena aceptación del injerto¹⁴¹. Concretamente, los cambios producidos en la expresión de moléculas CD28 y CD95 permiten diferenciar entre rechazo agudo y respuesta a infección viral¹⁴².

Igualmente, las células reguladoras CD4+CD25+FoxP3+ se han asociado con estados de buena tolerancia y prevención de rechazo en trasplantes¹⁴³. Así mismo la presencia de células T supresoras se ha asociado con la aceptación de injertos cardiacos144 y hepáticos¹⁴⁵. Mucho más reciente es la descripción por nuestro grupo de la expansión de un subtipo de linfocitos T CD8+KIR2D+ en pacientes con buena aceptación del injerto hepático112,139, cuya caracterización molecular es objeto de estudio actual. En la línea de caracterización molecular de pacientes con tolerancia funcional, se ha revelado que los pacientes que toleran y los que no lo hacen presentan distintos perfiles de expresión génica que envuelven los receptores de células NK y T145.

En conjunto, todos estos estudios permiten una aproximación al conocimiento de la propensión para tolerar y pueden orientar en la selección de pacientes susceptibles de un ajuste personalizado de la inmunosupresión que minimice los efectos nocivos de la misma. Además, por no ser invasivos y ofrecer información rápida, podrían ser fácilmente trasladables a la práctica clínica y beneficiar a una buena parte de los candidatos a trasplante.

Desde el punto de vista terapéutico, la mayoría de expertos están de acuerdo en que cualquier estrategia para fomentar tolerancia duradera y específica debe ir dirigida a bloquear la activación T, fomentando cualquiera de los mecanismos de regulación que acabamos de revisar y en particular los de la vía periférica. Los nuevos fármacos son fundamentalmente anticuerpos monoclonales o proteínas quiméricas que bloquen la activación, la co-estimulación o la adhesión. También se plantea la utilidad de combinar las terapias inmunomoduladoras farmacológicas con la administración concurrente de antígenos del donante, sugerencias que nos retrotraen al procedimiento inicial de uso de transfusiones pretrasplante, que de manera empírica fue una terapia común en los años 80147. Esta última propuesta se basa en que esas infusiones de células del donante aportarían péptidos que, presentados sobre el HLA del receptor (vía de presentación indirecta), educarían al SI del paciente haciéndole específicamente tolerante frente al donante. No obstante, estas y otras propuestas requieren mayor evidencia científica y consideraciones éticas relacionadas con la necesidad de irradiación del paciente.

En virtud de los datos científicos y de la experiencia acumulada, pienso que hasta tanto se disponga de fármacos específicos, la manera más eficaz de fomentar tolerancia es la prevención mediante la selección de la mejor combinación donante-receptor en el pretrasplante y la adecuada monitorización inmunológica en el postrasplante.

Fallos o patologías de la tolerancia

A pesar de todas las argucias a las que el SI recurre para mantener la tolerancia, no todo es armonía, y la urdimbre de esa maravillosa obra de la tolerancia puede flaquear, dejando huecos que producen fallos y disonan-

cias causantes de enfermedad. Los fallos pueden ocurrir por defecto o ruptura de la tolerancia natural o por un exceso de la misma.

1. Fallos por defecto

Son causa de patologías frecuentes.

1.1. Enfermedades autoinmunitarias

La mayoría, clínicamente conocidas desde hace tiempo, pero con impacto creciente. Aunque han sido asociadas a la producción de autoanticuerpos, la realidad es que su verdadera causalidad es desconocida o incierta y, por ende, sus posibilidades de control eficaz. Se han postulado diversas causas como:

- a) Liberación de antígenos secuestrados, que no fueron reconocidos durante la maduración tímica.
- b) Antígenos crípticos, epítopes enmascarados dentro de la estructura molecular del antígeno que quedan expuestos *de novo* y pueden desencadenar la reacción autoinmunitaria.
- c) Alteraciones genéticas, por aparición de mutaciones como la del gen AIRE que causa el Síndrome Poliglandular Autoinmune (APS1 o APECED, autoimmune olyndocrinopathy candidiassis-ectodermal dystrophy)44, la del gen FoxP3 que ocasiona el Síndrome Poliendocrino Autoinmune ligado al X (IPEX, un tipo de inmunodeficiencia)148, asociada la alteración del número y la función de células T CD4+CD25+reguladoras. También mutaciones que causan defectos en la apoptosis inducida vía interacción de Fas con su ligando (FasL) como ocurre en el Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (SLPA)149.

- d) Alteraciones en el repertorio y función de células reguladoras, cuya importancia nace de observaciones en modelos murinos de enfermedad autoinmune experimental (EAE), relacionada con la reducción de células CD4+CD25+101, cuyo aumento o incluso el de las células CD4⁺CD25⁺ reguladoras podría bloquear el inicio de la enfermedad¹⁰⁷. Existe la posibilidad de que la esclerosis múltiple, la diabetes tipo I, la artritis reumatoide y otras emerjan cuando se pierde el control de las células T autorreactivas que escapan del timo. Las células T CD4⁺CD25⁺ y de las T CD8⁺ supresoras dependientes de la vía HLA-E, si se confirma su papel, podrían ser una esperanza para nuevas terapias en enfermedades autoinmunes109.
- e) Simulación molecular o mimetismo molecular. Algunas enfermedades autoinmunes pueden ser desencadenadas por una infección previa originada por un patógeno que porte antígenos con homología estructural con algún antígeno propio. Un ejemplo clásico es la enfermedad reumática, donde ciertos estreptococos expresan un antígeno que comparte epítopes con el músculo cardiaco.
- f) Alteraciones en la expresión de moléculas HLA, bien por expresión inapropiada en las células parenquimatosas o por alteraciones en su estructura molecular.
- g) Hipótesis higiénica. En la sociedad del bienestar donde impera la asepsia y vacunación que evitan infecciones de la infancia, habría una limitación de epítopes memorizados en el timo para ser

tolerados causando una falta de control de la autorreactividad y la reactividad alérgeno específica¹⁵⁰.

1.2. Enfermedades alérgicas

Aunque se producen por un desajuste de tipo Th2 frente antígeno exógeno, es posible que impliquen fallos en la tolerancia. En esta línea se ha sugerido que las células NKT productoras de IL-4 y por las presentadoras que liberan IL-6 inductora de IL-4 inducida favorecen las respuestas Th2¹⁵¹. Otros postulan que la respuesta Th2 resulte de una reducción en el número de células reguladoras/supresoras¹⁵² o de la capacidad de las células T CD4⁺CD25⁺ para suprimir la producción de citoquinas Th2¹⁵³. También se ha sugerido la influencia de la hipótesis higiénica y de ciertos polimorfismos génicos como los de CD14 y de receptores Toll, como TLR2¹⁵⁴.

Lo cierto es que las terapias desensibilizantes, uno de los prototipos más extendidos para inducir tolerancia en humanos por reducción de la respuesta linfocitaria frente al alérgeno, parece promover anergia de células T alérgeno específicas, inmunodesviación y células reguladoras.

2. Fallos por exceso

Hay otras situaciones clínicas en las que un estado de supresión excesiva de las células T es un hecho dominante.

2.1. Tumores

En general inducen con una pérdida de inmunovigilancia debida a una disminución o nula expresión de moléculas HLA en las células tumorales, circunstancia que minimiza la posibilidad de presentar antígenos y de activar la respuesta anti-tumoral¹⁵¹. También pare-

ce ser importante la anergización de linfocitos T inducida por la célula tumoral y que las moléculas MIC (MHC Clase I relacionadas), en su forma soluble, puedan interferir en la interacción del receptor activador NKG2D de las células T y NK con sus ligandos, las moléculas MIC expresadas en el tumor, impidiendo así la activación de células efectoras contra el tumor. Por último, también parece que las células tumorales pueden inducir células CD8⁺ supresoras, inhibidores de la reactividad de células T, cuyo bloqueo podría volver a resucitar la inmunidad antitumoral.

Nuestro grupo también tiene una línea de estudio de la respuesta anti-tumoral y ha conseguido demostrar que ciertos genes HLA-C pueden orientar sobre el pronóstico de melanomas y la susceptibilidad a leucemias linfoides crónicas¹⁵⁷, así como que el melanoma induce una expansión de células NK y T CD8⁺ KIR2D⁺ con posible función inmuno-reguladora¹⁵⁸.

2.2. Infecciones

Sólo citaremos algunos ejemplos relevantes. Ciertos virus, como CMV, eluden la vigilancia inmunológica, al interferir la expresión de HLA de clase I y bloquear la activación de efectores T CD8+159. Otros, como HIV, parece que atacan directamente a los timocitos vía CD4+ impidiendo la formación de repertorios antivirales. El virus del papiloma humano se ha asociado con la presencia de genotipos HLA aberrantes en el tumor160 y el de la hepatitis C puede estabilizar la expresión de HLA-E intrahepático, que genera inhibición por interacción con CD94/NKG2A expresado en las células efectoras antivirales, con lo que contribuyen a la persistencia de la infección161. Sólo por citar los ejemplos más relevantes.

Pero no solo en el SI la tolerancia tiene fallos. La tolerancia humana también tiene fallos o patologías.

3. Fallos o patologías de la tolerancia humana Hay una tendencia a sobreestimar la tolerancia y una excesiva loa de una cualidad que algunos han elevado hasta la categoría de virtud, subsidiaria de la templanza, que se opone a todo lo que imaginamos como vituperable, la intolerancia. Esa desmesura en la valoración puede hacer caer en el denominado "tolerantismo o tolerancia insensata", que da paso a la indiferencia y se aproxima más a un defecto que una virtud. Tonos de excesiva consideración, que pueden derivar en fallos o patologías de la tolerancia, también en el comportamiento humano.

El primer lugar, el abuso de la palabra tolerancia devalúa la esencia del concepto, pues como ha manifestado nuestra paisana Amalia Gómez¹⁶² "con demasiada frecuencia se observa que el ejercicio de la tolerancia es más una expresión de opiniones y gestos que de actitudes o valores íntimamente asumidos". La segunda patología sería la intolerancia enmascarada, escondida detrás de quienes, enarbolando la bandera de la tolerancia, sólo pretenden la tolerancia a sus propias ideas. En tercer lugar, un exceso de permisividad con consecuencias directas en el ámbito de la educación. Además, la tolerancia tiene también una valoración negativa, pues tolerar es asumir una cierta superioridad y la convicción de que la posición del otro es la equivocada.

Ahora bien, tal como anticipara Karl Popper³⁶, a veces una decisión de no tolerar o intolerancia saludable es indispensable si queremos que el verdadero sentido de la toleran-

cia perdure, pues la tolerancia ilimitada conduce a la desaparición de la tolerancia.

Epílogo

Antes de concluir me gustaría subrayar las principales conexiones entre la tolerancia inmunológica y la tolerancia humana. Como indicaba la primera parte del título de este discurso, hemos tratado de dibujar un panorama de la tolerancia siempre con dos miradas, hacia al hombre y hacia el sistema inmunitario, hacia lo innato y lo adquirido y hacia la diversidad cultural y biológica en beneficio de la unicidad del ser. La segunda parte del título refleja que la versión ofrecida no es completa, pero también que es incompleta la obra de la tolerancia, pues la infinita diversidad siempre deja una puerta abierta a la imprevisión, a errores en la partitura, a fallos en los instrumentos e incluso a una dirección anárquica que pueden conducir a una pérdida de armonía.

Con todo ha quedado patente que el hombre conquistador y el Sistema Inmunitario defensor, con la madurez y la educación, pueden suavizar su carácter y aprender a modular sus impulsos para ser condescendientes con sus propias exigencias y las de su medio. Entrenamiento posible porque el sistema nervioso y el sistema inmunitario son inmaduros en el nacimiento y se comportan como sistemas complejos e integrados con capacidad de autoprogramación, adaptación y autorregulación163. La autoprogramación concierne a aspectos conductuales, que vienen condicionados por una acción de los genes matizada por el aprendizaje como causa del éxito biológico de la adaptación tolerante164.

La principal diferencia, en especial desde que se conoce que el genoma humano es altamente compartido dentro de una misma especie, puede radicar en la propuesta de que la formación de la inteligencia, propiedad única de cada ser humano, parece responder más a la idea tomista de que el hombre es el tabula rasa y que todas sus habilidades son fruto de la experiencia. Por el contrario, sí parece que esas mínimas variaciones genéticas son suficientes para que el sistema inmunitario las detecte y desarrolle tolerancia. No obstante, en ambos casos, dependiendo del proceso educativo, persisten situaciones de intolerancia que, según sostiene la teoría epigenética, con el tiempo pueden llegar a afectar al proceso evolutivo. Aun así, hay excepciones, y niños que nacen en un ambiente desperspectiva favorable desde una multicontextual, familiar, económica y educacional pueden llegar a ser adultos felices, productivos y saludables, gracias a un proceso que la psicobiología denomina "resilencia" 165, pero que podría depender de una impronta genética. Igualmente, surge la pregunta de por qué determinados individuos son capaces de resistir a las infecciones y a la enfermedad en general, a pesar de convivir con situaciones insalubres. Luego todo indica que la naturaleza y el ambiente son factores que influyen en los dos sistemas.

En realidad, en el hombre la educación es restrictiva y con una praxis permanente de no tolerar que se inclina por corregir tendencias, deseos y reacciones primarias y debe ser modulada para no caer en dogmatismos. En contraste, las teorías actuales sobre la educación, proclives a un exceso de indulgencia y permisividad, suelen derivar en una pérdida del sentido de la responsabilidad y en intolerancia por falta de adaptación cultural. Quizás, por eso, las situaciones de into-

lerancia no han desaparecido y la violencia crece en una sociedad del bienestar que proclama la tolerancia a ultranza. Ante ello, no he podido sustraerme a plantear algunas reflexiones: ¿No será que vivimos en una sociedad sólo de palabras, que se limita a emitir eslóganes poco eficaces y opta por una actitud indolente, siempre más cómoda que la asunción de los esfuerzos requeridos para afrontar una intolerancia saludable? Idea que en un lenguaje actual podría interpretarse como una "tolerancia sostenible". ¿No es ese el caso de la permisividad en la educación actual, donde la autoridad de los padres y maestros aparece excesivamente mermada? ¿Por qué se concede tan poco valor a la vida? ¿Por qué no se acota la violencia callejera y la de género? Desde luego, si dejamos que la tibieza nos invada, cada vez más, nos acercaremos a una reducción de la tolerancia mediatizada por una concepción errónea de la libertad, porque como ha versado Matilde Campos:

«La libertad por la libertad te lleva irremediablemente a la esclavitud^d».

En el sistema inmunitario, la educación es también restrictiva, pues cuando no se la enfrenta previamente al medio propio es incapaz de desarrollar funciones tolerogénicas. De hecho, los nuevos modos de vida, el estrés e incluso situaciones tan beneficiosas como la mejora de hábitos higiénicos y las prácticas de vacunación, al limitar el contacto con antígenos microbianos en la fase de maduración

tímica, pueden tener como contrapartida la pérdida de tolerancia. Un desencuentro que se traduce en desviación inmunitaria y fomento de patologías alérgicas y autoinmunitarias. Algunos sugieren que estas nuevas formas de intolerancia inmunológica ponen límite a la superación de la diversidad biológica y podrían derivar en un cambio del proceso evolutivo.

De todos modos, aun con los avances de los últimos años, no se conocen bien todos los mecanismos que promueven tolerancia inmunológica y se impone la necesidad de continuar su estudio. Nuestro grupo no es ajeno a esta necesidad y ha hecho algunas aportaciones en este terreno, pero como tan acertadamente invoca Antonio Gala^{Ctai} en uno de sus sonetos^c, habrá que continuar sin desaliento en un esfuerzo colaborativo, trabajando:

«En este misterioso mano a mano en que hace tiempo ya que nos perdemos, distintos y obligados seguiremos: así el otoño ya tras el verano».

En ese afán, hemos consumido la primavera y el verano; afortunadamente nos queda el otoño para proseguir en nuestro empeño. Hay muchas incógnitas por resolver, los mecanismos no son perfectos, ocurren fallos que abocan a la enfermedad y la diversidad sigue creciendo y planteando nuevos retos. La sinfonía para la tolerancia y superación de la diversidad biológica no ha concluido, es una sinfonía inacabada, pero abrigamos la esperanza de que la semilla sembrada fructifique

d. Matilde Campos Aranda. Poema "Un solo día". En: Reflexiones en vertical. Ed. Diego Marín. Murcia. 2008.

e. Antonio Gala. Sonetos de la Zubia. En: Andaluz (antología). Espasa Calpe. Madrid. 1994.

y haga surgir nuevas primaveras que, con más y mejores medios, puedan intentar completar la obra de la tolerancia. Al fin, como reza el aforismo de Hipócrates, *Ars longa*, *vita brevi*s, la ciencia es larga pero la vida breve y el camino de la inmunología acaba de comenzar.

Muchas gracias.

Bibliografía

- 1. **Monod, J.** *El azar y la necesidad*. Ed. Tusquets. España. 2007.
- 2. **Fontdevila, A. y Moya, A.** Evolución: origen, adaptación y divergencia de las especies. Ed. Síntesis. Madrid. 2003.
- 3. **Darwin, C.** On the origin of species by means of natural selection. Londres, John Murray, 1875.
- 4. Sabeti, P.C.; Schaaffner, S.F.; Fry, B.; Lohmueller, J.; Varrilly, P.; Shamovsky, O.; Palma, A.; Mikkelsen, T.S.; Altshuler, D., Lander, E.S. "Positive natural selection in the human lineage". Science, 2006; 312:1614-1620.
- 5. **Jones, A.G. and Ratterman, N.L.** "Mate choice and sexual selection: what have we learned since Darwin?" *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2009; 106(1):10001-10008.
- 6. **Ayala**, **F.J.** "Darwin and the scientific method". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2009; 106(1):10033-10039.
- 7. **Dausset, J. y Matias, T.** Hacia el hombre responsable. Diálogos sobre evolución genética y cultural. Ed. Universitat de Barcelona. Barcelona. 2006.
- 8. **Avise, J.C. and Ayala, F.J.** "In the light of evolution III. Two centuries of Darwin". *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009; 106(1):9933-9938.
- 9. Llor, B.; Abad, M.A.; García, M., Nie-

- **to, J.** Ciencias psicosociales aplicadas a la salud. Mcgraw-Hill-Interamericana. Madrid. 1995.
- 10. **Asfaw, B.; White, T.D.; Lovejoy, C.O.; Latimer, B.; Simpson, S., Suwa, G.** "Australopithecus garhi: a new species of early hominid from Ethiopia". *Science*, 1999; 284(5414):629-635.
- 11. **Chernigovskaya, T.V.** "From communication signals to human language and thought. Evolution or revolution". *Neurosci. Behav. Physiol.*, 2009; 39(8):785-792.
- 12. **Thuiller, P.** "El contexto cultural de la Ciencia". *Ciencia Hoy*, 1989;1 (3): 19-24.
- 13. **Asimov, I.** Historia y cronología de la ciencia y los descubrimientos. Ed. Ariel. 2007.
- 14. **Khun**, **T.S.** ¿Qué son las revoluciones científicas? Ed. Paidós. Barcelona. 1989
- 15. **Lindley, D.** *Incertidumbre:* Einstein, Heisenberg, Bhorg y la lucha por la esencia de la ciencia. Ed. Ariel. Barcelona. 2009.
- 16. **Ridley, M.** *Nature via Nurture: Genes, Experience and what make us Humans.* Ed. Harper Collins. Portland. OR. 2003
- 17. **Buela, A.** La tolerancia como virtud y como ideología. Abril, 2008; 80.
- 18. **Ayllon, J.R.** *Desfile de modelos*. Ed. Rialp. 2004.
- 19. **Vinuesa, J.M.** La tolerancia. Contribución crítica para su definición. Ed. Laberinto. Madrid. 2000
- 20. **Comte-Sponvile A.** Pequeño tratado de las grandes virtudes. Ed. Espasa. Madrid. 1996.
- 21. **Paz, O.** *Poemas*, 1935-1975. Ed. Seix Barral. Barcelona. 1981.
- 22. **García-Morente M.** De la metafísica de la vida a una teoría general de la cultura.

- Ed. Complutense. Madrid. 1995; 171-174.
- 23. **Aristóteles.** *Metafísica*. Ed. Gredos. Madrid. 1994.
- 24. **Obermaier**, **H.**; **García-Bellido**, **A.**, **Pericot L.** *El hombre prehistórico y los orígenes de la humanidad*. Madrid. 1955.
- 25. **Ubieta**, **J.A.** *Biblia de Jerusalén ilustra-da*. Ed. Nauta S.A. Barcelona. 1969.
- 26. **Galera**, **A.** "Crear la evolución. El fundamento religioso del origen de las especies". Coloquio internacional "A criaçao". Lisboa. 2001.
- 27. **Artigas, M.** Las fronteras del Evolucionismo. Ed. Eunsa. Pamplona. 2004.
- 28. **España-Lledó**, **J.** "La Pre-historia en sus relaciones con la revelación". Conferencia. En: *Proyecto Filosofía en español*, 2004.
- 29. **Cosans, C.** "Was Darwin creationist?". *Perspect. Biol. Med.* 2005; 48(3):362-371.
- 30. **Laercio, D.** Vidas, opiniones y sentencias de los Filósofos más Ilustres. Ed. Maxtor. Valladolid. 2008.
- 31. **Platón.** *La República o el Estado.* Ed. Espasa Calpe. Madrid. 1981.
- 32. **Tomás de Aquino (Santo).** *Suma teológica*. Ed. BAC. Madrid. 1952.
- 33. **Locke, J.** *Carta sobre la tolerancia*. Ed. Pedro Bravo Gala. Tecnos, España. 2008.
- 34. **Voltaire.** *Tratado sobre la tolerancia*. Ed. Alfaguara. Madrid. 1976.
- 35. **Leibniz, G.W.** *La profesión de fe del filósofo.* Ed. Aguilar. Buenos Aires. 1963.
- 36. **Popper, K.R.** "Tolerancia y responsabilidad intelectual". En: *Sociedad abierta*, universo abierto. Ed. Tecnos. Madrid. 1988.
- 37. Mayor, F. "Lectura, sociedad civil, ciu-

- dadanía global". Sesión Conmemorativa Fiesta del Libro. 2008
- 38. **Peña, J.** "Introducción a la fisiopatología del sistema inmunitario". En: *Principios de fisiopatología para la atención farmacéutica*. Módulo III. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid. 2008.
- 39. **Pujol-Borrell, R.; García-Cozar, F., Peña, J. y Santamaría, M.** "Tolerancia Inmunológica". En: *Inmunología on line*. Ed. Peña J. 2003.
- 40. **Muro, M.** "Sistemas de Histocompatibilidad: estructura, organización génica y funciones". En: *Inmunología del trasplante hepático*. Ed. María del Rocío Álvarez-López. Madrid. 1997.
- 41. **Dupont, B.; Selvakumar, A., Steffens U.** "The killer cell inhibitory receptor genomic region on human chromosome 19q13.4". *Tissue antigens*, 1997; 49(6):557-563.
- 42. **Asthon-Richardt and Tonegawa, S.** "A diferential avidity model for T cell selection". *Immunol. today* 1994; 15(8):362-366.
- 43. **Moeller, G.** "The B cell antigen receptor". *Immunol. Rev.* 1993; 132:5-92.
- 44. **Mathis, D. and Benoist, C.** "A decade of AIRE". *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7(8):645-650.
- 45. Kogawa, K.; Nagafuchi, S.; Katsuta, H.; Kudo, J.; Tamiya, S.; Sakai Y.; Shimizu, N., Harada, M. "Expression of AIRE gene in peripheral monocyte/dendritic cell lineage". *Immunol*. Lett. 2002; 80(3):195-198.
- 46. **Dausset, J.** *El sello de la individualidad.* Ed. Ciudad de las Artes y las Ciencias. Valencia. 2002.

- 47. **Zinkernagel, R.M. and Doherty P.C.** "The discovery of MHC restriction". *Immunol. today* 1997; 18(1):14-17.
- 48. **Pardoll, D. and Carrera, A.** "Thymic selection". *Curr. Opin. Immunol.* 1992; 4(2):162-165.
- 49. **Katz, D.H.; Hamoka T., Benacerraf, B.** "Cell interaction between histoincompatible T and B lymphocytes: II. Failure of physiologic cooperative interactions between T and B lymphocytes from allogeneic donor strains in humoral response to hapten-protein conjugates". J. *Exp. Med.* 1973; 137(6):1405-1418.
- 50. **Shevach**, **E.M**. "The role of the major histocompatibility complex in the regulation of macrophage-T lymphocyte interaction". *J. Invest. Dermatol*. 1980; 74(5):289-291.
- 51. **Zinkernagel, R.M. and Doherty, P.C.** "Restriction of in vitro cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system". *Nature* 1974; 248(450):701-702.
- 52. **Bjorkman, P.J.; Saper, M.A.; Samroui, B.; Bennett, W.S.; Strominger, J.L., Wiley, D.C.** "Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2". *Nature* 1987; 329: 506-512.
- 53. **Owen, R.D.; Woo, H.R.; Foord, A.G.; Sturgeon, P., Baldwin, L.G.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1954; 40(6):420-424.
- 54. **Billingham, R.F.; Brent, L., Medawar, P.B.** "Activity adquired tolerance of foreing cells". *Nature* 1953; 172(4379):603-606.
- 55. Chang, C.C.; Ciubotariu, R.; Manavalan, J.S.; Yuang, J.; Colovai, A.I.; Piazza, F.; Lederman, S.; Colonna,

- M.; Cortesini, R.; Dalla-Favera, R., Suciu-Foca, N. "Tolerization of dendritic cells by T(s) cells: the crucial role of inhibitory receptors ILT3 and ILT4". *Nature Immunol* 2002; 3(3):237-243.
- 56. **Rossi, S.W.; Jenkinson, W.E.; Anderson, G., Jenkinson, E.J.** "Clonal analysis reveals a common progenitor for thymic cortical and medullary epithelium". *Nature* 2006; 441(7096):988-991.
- 57. **Kuo, T.C. and Schlissel, M.S.** "Mechanisms controlling expression of the RAG locus during lymphocyte development". *Curr. Opin. Immunol.* 2009; 21(2):173-8.
- 58. **Leitão, C.; Freitas, A.A., Garcia, S.** "The role of TCR specificity and clonal competition during reconstruction of the peripheral T cell pool". *J. Immunol* 2009; 182(9):5232-5239.
- 59. **Sohn, S.J.; Thompson J., Winoto A.** "Apoptosis during negative selection of autoreactive thymocytes". *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19(5):510-515.
- 60. **Chidgey, A.P. and Boyd, R.L.** "Thymic stromal cell and positive selection". *APMIS* 2001; 109(7-8):481-492.
- 61. **Kersh, G.J.** "Transcriptional control of thymocyte positive selection". *Immunol. Research* 2004; 29(1-3):125-138.
- 62. Markovwitz, J.; Auchincloss, H.; Grusby, M.J., Glimcher, L.H. Proc. Natl. Acad. Sci. 1993; 90(7):2779-2783.
- 63. **Surh, C. and Sprent, J.** "T cell apoptosis detected in situ during positive and negative selection in the thymus". *Nature* 1994; 372:100-103.
- 64. Oukka, M., Colucci-Guyon, E., Tran, P.L., Choen-Tanudnnoudji, M., Babinet, C., Lotteau, V., Kosmatopoulos, K. "CD4 T cell tolerance to nuclear pro-

- teins induced by medullar thymic epithelium". *Immunity* 1996; 4(6):545-553.
- 65. **Ashton-Richardt**, **PG**, **Bandeira**, **A**, **Delaney**, **JR**, **Van Kaer**, **L**, **Pircher**, **HP**, **Zinkernagel**, **RM**, **Tonegawa**, **S**. "Evidence for a differential avidity model of T cell selection in the thymus". *Cell* 1994; 76(4):651-663.
- 66. **Sebzda**, E.; **Wallace**, V.; **Mayer**, J.; **Yeung**, R.S.; **Mak**, **Tw.**, **Ohashi**, P.S. "Positive and negative thymocyte selection induced by different concentrations of peptides". *Science* 1994; 263:1615-1618.
- 67. Cook, J.; Wormstall, E.M.; Hornell, T.; Russell, J.; Connolly, J.M., Hansen, T.H. "Quantitation of the cell surface level of Ld resulting in positive versus negative selection of the 2c transgenic T cell receptor in vivo". *Immunity* 1997; 7(2):233-241.
- 68. **Coutinho, A.; Caramalho, I.; Seixas, E., Demengeot, J.** "Thymic commitment of regulatory T cells is a pathway of TCR dependent selection that isolates repertoires undergoing positive or negative selection". *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2005; 293:43-71.
- 69. **Coutinho, A.; Hori, S.; Caramalho, I., Demengeot J.** "Regulator T cells: The physiology of autoreactivity in dominant tolerance and "quality control" of immune responses". *Immunol.* Rev. 2001; 182:89-98.
- 70. **Gotter, J.; Brors, B.; Hergenhahn, M., Kyewski, B.** "Medullary epithelial cells of the human thymus express a highly diverse selection of tissue-specific genes colocalized in chromosomal clusters". *J. Exp. Med.* 2004; 199(2):155-166.

- 71. **Derbinski J, Schulte A, Kyewsky B, Klein L.** "Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self". *Nature Immunol.* 2001; 2(11):1032-1039.
- 72. **Anderson CC, Carrol JM, Galluci S, Ridge JP, Cheever AW, Matzinger P.** "Testing Time-, Ignorance-, and danger-based models of tolerance". *J. Immunol* 2001; 166:3663-3671.
- 73. **Matzinger P.** "The danger model: a renewed sense of self". *Science* 2002; 296:301-305.
- 74. **Gershon, R.K. and Kondo, K.** "Infectious immunological tolerance". *Immunology* 1971; 21:903–914.
- 75. **Kamradt, T. and Mitchison, N.A.** "Tolerance and autoimmunity". *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 655-664.
- 76. **Pender, P.** "Activation-induced apoptosis of autoreactive and alloreactive T lymphocytes in the target organs as a major mechanism of tolerance". *Immunol.* Cell Biol. 1999; 77(3): 216-223.
- 77. **Lafferty, K.J. and Cunighan A.** "A new analysis of of allogenic interactions". *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* 1975; 53:27-42.
- 78. **Lenschow, D.J.; Walunas, T.L.; Bluestone, J.A.** "CD28/B7 system of T cell costimulation". *Ann. Rev. Immunol.* 1996; 8:233-258.
- 79. **Linsley, P.** "Distinct roles for CD28 and cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 receptor during T cell activation?" *J. Exp. Med.* 1995; 182:289-292.
- 80. Klaus, S.J.; Pinchuk, H.D.; Ochs H.D.; Law C.L.; Fanslow W.C.; Armitage, R.J., Clark E.A. "Costimulation through CD28 enhance T cell-dependet B cell

- activation via CD40-CD40L". *J. Immunol.* 1994; 152:5643-5652.
- 81. Martin-Orozco, N.; Wang, Y.H.; Yagita, H., Dong, C. "Cutting edge: programmed death (Pd9 ligand-1/PD-1 interaction is required for CD8+ T cell tolerance to tissue antigens". *J. Immunol.* 2006; 177(12):8291-8295.
- 82. **Ricci-Vitani, L.; Conticello, C.; Zeuner, A., De Maria, R.** *CD95/CD95L interactions and therirole in autoimmunity.* Apoptosis 2000; 5(5):419-424.
- 83. **Jenkings, M.K.; Pardoll, D.M.; Mizuguchi, J.; Quill, H., Schwart R.H.** "Tcell unresponsiveness in vivo and in vitro: fine specificity of induction and molecular characterization of the unresponsive state". *Immunol*. Rev. 1987; 95:113-115.
- 84. **Thompson, C.B. and Allison, J.P.** "The emerging role of CTLA4 as an immune attenuator". *Immunity* 1997; 7(4):445-450.
- 85. Greenwald R.J.; Lu P.; Halvorson M.J.; Zhou X.; Chen S.; Madden K.B.; Perrin P.J.; Morris, S.C.; Finkelman, F.D.; Peach R., Linsley P.S., Urban J.F., Gause W.C. "Effect of Bloking B7-1 and B7-2 interactions during a type 2 in vivo immune response". *J. Immunol.* 1997; 158 (9):4088-4096.
- 86. **Blazar, B.R.; Taylor P.A.; Panoskaltsis-Mortari A.; Sharpe A.H., Vallera D.A.** "Opposing roles of CD28:B7 pathways in regulating in vivo alloresponses in murine recipients of MHC disparate T cells". J. Immunol. 1999; 162(11):6368-6377.
- 87. Jeon, M.S.; Atfield, A.; Venuprasad, K.; Krawczyk, C.; Sarao, R.; Elly, C.; Yang, C.; Arya, S.; Bachmaier, K.; Su, L.;

- Bouchard, D.; Jones, R.; Gronski, M.; Ohashi, P.; Wada, T.; Bloom, D.; Fathman, C.G.; Liu, Y.C., Penninger, J.M. "Essential role of the E3 ubiquitin ligase Cbl-b in T cell anergy induction". *Immunity* 2004; 21(2):167-177.
- 88. Anandasabapathy, N.; Ford, G.S.; Bloom, D.; Holness, C.; Paragas, V.; Seroogy, C.; Skrenta, H.; Hollenhorst, M.; Fathman, C.G.; Soares, L. "Grail: an E3 ubiquitin ligase that inhibits cytokine gene transcription is expressed in anergic CD4+ T cells". *Immunity* 2003; 18(4):535-547.
- 89. Krawczyk, C.M.; Jones, R.G.; Atfield, A.; Bachmaier, K.; Arya, S.; Odermatt, B.; Ohashi, P.S., Penninger, J.M. "Differential control of CD28-regulated in vivo immunity by the E3 ligase Cbl-b". *J. Immunol.* 2005; 174(3):1472-1478.
- 90. **Gell, P.G.H. and Coombs, R.R.A.** *Clinical aspect of Immunology*. 2nd. Ed. Blackwell Scientific. Oxford. 1968.
- 91. **Pendersen, E.B.; Fox, L.M.; Castro, A.J., McNulty, J.A.** "Immunocytochemical and electron-microscopic characterization of macrophage/microglia cells and expression of class II major Histocompatibility complex in the pineal gland of the rat". *Cell Tissue Res.* 1993; 272(2):257-265.
- 92. **Niederkorn, J.Y.; Chiang, E.Y.; Ung-chusri, T., Stroynowski, I.** "Expression of a nonclassical MHC class Ib molecule in the eye". *Transplantation* 1999; 68(11):1790-1799.
- 93. **Medawar, P.B.** "Immunity of Homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior

- chamber of the eye". *Br. J. Exp. Pathol.* 1948; 29:58-69.
- 94. **Paus, R, Ito N, Takigawa M, Ito T.** "The hair follicle and immune privilege". *J. Investig. Dermatol. Symp.* Proc. 2003; 8(2):188-194.
- 95. **Janssen, O, Sanzenbacher R, Kabelitz D.** "Regulation of activation induced cell death of mature T-lymphocyte population". *Cell Tissue Res.* 2000; 301(1) 85-99.
- 96. **Germain, RN.** "Special regulatory T-cell review: A rose by any other name: from suppressor T cells to Tregs, approbation to unbridled enthusiasm". *Immunology* 2008; 123(1):20-27.
- 97. Li, R.; Perez, N.; Karumuthil-Melethil, S.; Prabhakar, B.S.; Holterman, M.J., Vasu, C. "Enhanced engagement of CTLA-4 induces antigen-specific CD4+CD25+Foxp3+ and CD4+CD25-TGF-beta 1+ adaptive regulatory T cells". *J. Immunol.* 2007; 179(8):5191-5203.
- 98. Watanabe, N.; Wang, Y.H.; Lee, H.K.; Ito, T.; Wang, Y.H.; Cao, W.; Liu, Y.J. "Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in human thymus". *Nature* 2005; 436(7054):1181-1185.
- 99. **Taams, L.S. and Akbar, A.N.** "Peripheral generation and function of CD4+CD25+ regulatory T cells". *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 2005; 293:115-131.
- 100. **Carrier, Y.; Yuang, J.; Kuchroo, V.K., Weiner, H.L.** Th3 cells in peripheral tolerance. I. Induction of FoxP3- positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF-beta T-cell transgenic mice.
- 101. **Suri-Payer**, **E. and Fritzsching**, **B.** "Regulatory T cells in experimental

- autoimmune disease". *Springer Semin*. *Immunopathol* 2006; 28(1):3-16.
- 102. **Kapp, J. and Bucy R.P.** "CD8+ suppressor T cells resurrected". *Human Immunol.* 2008; 69(11): 715-720. V
- 103. Filaci, G.; Fravega, M.; Negrini, S.; Procopio, F.; Fenoglio, D.; Rizzi, M.; Brenci, S.; Contini, P.; Olive D.; Ghio, M.; Setti, M.; Accolla, R.S.; Puppo, F., Indiveri F. "Nonantigeno specific CD8+ T suppressor T lymphocytes originate from CD8+CD28- T cells and inhibit both T-cell proliferation and CTL function". Human Immunol. 2004; 65(2): 142-156.
- 104. Mahic, M.; Henjun, K.; Yagub, S.; Bjørnbeth, B.A.; Torqersen, K.M.; Taskén, K., Aadahl, F.M. "Generation of highly suppressive adaptive CD8+CD25+FoxP3+ regulatory T cells". *Eur. J. Immunol.* 2008; 38(3): 640-646.
- 105. Manavalan, J.S., Kim-Schulze S., Scotto L., Naiyer A.J., Vlad G., Colombo P.C., Marboe C., Mancini D., Cortesini R., Suciu-Foca N. "Alloantigen specific CD8+CD25+FoxP3v suppressor cells induce ILT3+ ILT4+ tolerogénica endothelial cells inhibiting alloreactivity". *Int. Immunol.* 2004; 16(8): 1055-1068.
- 106. Dan Hu, Koichi Ikizawa, Linrong Lu, Marie E. Sanchirico, Mari L. Shinohara, Harvey Cantor. "Analysis of regulatory CD8 T cells in Qa-1-deficient mice". *Nat. Immunol.* 2004; 5(5): 516-523.
- 107. **Jiang, H., Zhang, S.L. and Pernis, B.** "Role of CD8⁺ T cells in murine experimental allergic encephalomyelitis". *Science*, 1992; 256: 1213-1215.

- 108. **Leonard Chess and Hong Jiang.** "Resurrecting CD8⁺ suppressor T cells". *Nat. Immunol.* 2004; 5(5): 469-471.
- 109. Li, J.; Goldstein, I.; Glickman-Nir, E.; Jiang, H., Chess, L. "Induction of TCR Vb-specific CD8+ CTLs by TCR Vb-derived peptides bound to HLA-E". *J. Immunol.* 2001; 167:3800-3808.
- 110.**Jonsson A.H. and Yokoyama W.M.** "Natural Killer cell tolerance and other mechanisms". *Adv. Immunol.* 2009; 101: 27-29.
- 111. Young N.T.; Uhrberg M.; Philips J.H.; Lanier L.L., Parham P. "Differential expression of leucocyte receptor complexencoded Ig-like receptors correlate with the transition from effector to memory CTL". *J. Immunol.* 2001; 15: 166(6):3933-3941.
- 112. López-Álvarez, M.R.; Gómez-Mateo, J.; Ruiz-Merino, G.; Campillo, J.A.; Miras, M.; García-Alonso, A.M.; Sánchez-Bueno, F.; Parrilla, P.; Álvarez-López, M.R., Minguela, A. "Analysis of KIR2D receptors on peripheral blood lymphocytes from liver graft recipients". *Transpl. Immunol.* 2006; 17:51-54.
- 113. Mattner, J.; Debord, K.L.; Ismail, N.; Goff, R.D.; Cantu, C.; Zhou, D.; Saint-Mezard, P.; Wang, V.; Gao, Y.; Yin, N.; Hoebe, K.; Schneewind, O.; Walker, D.; Beutler, B.; Teyton, L.; Savage, P.B., Bendelac, A. "Exogenous and endogenous glycolipid antigens activate NKT cells during microbial infection". *Nature*, 2005; 434(7032): 525-529.
- 114. Kukreja, A.; Costi, G.; Marker, J.; Zhang, C.H.; Sinha, S.; Sun, Z., Maclaren, N. "NKT cells defects in NOD mice suggest therapeutic opportunities". *J. Autoimmun*. 2002; 19(3). 117-128.

- 115. **Steinman, R.M.; Hawiger, D., Nussenzweig, M.C.** "Tolerogenic dendritic cells". *Annu. Rev. Immunol.* 2003; 21: 685-711.
- 116. Rice, J.S.; Newman, J.; Chuansheng, W.; Michael, D.J., Diamond B. "Receptor editing in peripheral B cell tolerance". *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2005; 102(5): 1608-1613.
- 117. **Ozdemir, C.; Akdis, M., Akdsi, C.A.** "T regulatory cells and their counterparts: master of immune regulation". *Clin. Exp. Allergy*. 2009; 39(5): 626-6639.
- 118. Le Rond, S.; González, A.; González, A.S.; Carosella, E.D., Rouas-Freis, N. "Indoleamine 2,3 dioxigenase and human leucocyte antigen-G inhibit T cell alloproliferative response through two independent pathways". *Immunology*, 2005; 116(3): 297-307.
- 119. Makrigianakis, A.; Karamouti, M.; Drakakis, P.; Loutradis, D., Antsakalis, A. "Fetomatenal immunotolerance". *Am. J. Rep Immunol.* 2008; 60 (6) 482-496.
- 120. **Parham, P.** "NK cells and trophoblasts: partners in pregnancy". *J. Exp. Med.* 2004; 200(8): 951-955.
- 121. Carosella, E.D.; Moreau, P.; Le Maoult, J.; Le Discorde, M.; Dausset, J., Rouas-Freiss, N. "HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance". *Adv. Immunol.* 2003; 13(5): 119-252.
- 122. **Ishitani, A., Saghesima, N.; Hatake, K.** "The involvement of HLA-E and –F in pregnancy". *J. Reprod. Immunol.* 2006; 69(2): 101-113.
- 123. **Jonsson, A.H. and Yokoyama, W.M.** "Natural killer cell tolerance licensing

- and other mechanisms". *Adv. Immunol.* 2009; 101: 27-29.
- 124. **Carosella**, **E.D.**; **HoWangYin**, **K.Y.**; **Favier**, **B.**, **LeMaoult**, **J.** "HLA-G-dependent suppressor cells: Diverse by nature, function, and significance". *Hum. Immunol.* 2008; 69(11):700-707.
- 125. Crnci, T.B.; Laskani, G.; Frankovic, K.J.; Tokmadzi, V.S.; Strbo, N., Bedenicki, I.; Le Boutellier, P.; Tabiasco, J., Rukavina D. Early pregnancy decidual lymphocytes beside perforin use fas ligand (FasL) mediated cytotoxicity. *J. Reprod. Immunol.* 2007; 73(2): 108-117.
- 126. Khosrotehrani, K.; Leduc, M.; Bachy, V.; Nguy007; 73(2): 108-107. en H.S.; Ester, M.; Abbas, A.; Uzan, S., Aractini, S. "Pregnancy allows the transfer and differentiation of fetal lymphoid progenitors into functional T and B cells in mothers". *J. Immunol.* 2008; 180(5) 889-897.
- 127. Mold, J.E.; Michaëlson, J.; Buró, T.D.; Muench, Mo.; Beckerman, K.P.; Lee, Th.; Nixon, D.F., McCune, J.M. "Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero". *Science*, 2008; 322 (5907): 1562-1565.
- 128. Markert, U.R.; Fitzgerald, JS, Seyfarth, L.; Heinzelmann, J.; Varosi, F.; Voigt, S.; Schleussner, E., Seewald, H.J. "Lessons from reproductive immunology for other fields of immunology and clinical approaches". *Chem. Immunol. Allergy.* 2005; 89:169-179.
- 129. **Salama, A.D.; Remuzi, G.; Harmon, W.E., Sayeg, M.H.** "Challenges to achieving clinical transplantation tolerance". *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 943-948.

- 130. **Womer, K.L. and Sayheg, M.H.** "Donor antigen and transplant tolerance strategies: It takes two tango!". *J. Am. Nephrol.* 2004; 15: 1101-1103.
- 131. **Cantarovich**, **D.**; **Vistoli**, **F.**, **Sooulilou**, **J.P.** "Immunosuppresion minimization in kidney transplantatiom". *Front*. *Biosci.* 2008; 13: 1413-1432.
- 132. Moya-Quiles, M.R.; Muro, M.; Torío, A.; Sánchez-Bueno, F.; Miras M.; Marín, L.; Gracia-Alonso, A.M.; Parrilla, P.; Dausset, J., Álvarez-López, M.R. "Human leucocyte antigen C in short and long-term liver acceptance". *Liver Transpl.*, 2003; 9(3): 218-227.
- 133. **Villard, J.** "Immunity after organ transplantation". *Swiss Med. Wkly.* 2006; 136: 71-77.
- 134. Li, X.S.; Strom, T.B., Turka, L.A. and Wells, A.D. "T cell death and transplantation tolerance". *Immunity*, 2001; 14: 407-416.
- 135. **Roncarolo, M.G, Battaglia, M.** "Regulatory T-cell immunotherapy for tolerance to self antigens and alloantigens in humans". *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7(8):585-98.
- 136. **Seyfert-Margolis, V. and Turka, L.A.** "Marking a path to transplant tolerance". *J. Clin. Invest.* 2008; 118(8): 2684-2686.
- 137. Ontañón, J.; Muro, M.; García-Alonso, A.M.; Minguela, A.; Torío, A.; Bermejo, J.; Pons, J.A.; Campos, M., Álvarez-López MR. "Effect of partial HLA class I match on acute rejection in viral pre-infected human liver allograft recipients". *Transplantation*, 1998; 65:1047-1053.
- 138. María, R.; Moya-Quiles, Rubén Álvarez; Manuel Miras; Jorge Gómez-

- Mateo; María R. López-Álvarez; Isabel Marín-Moreno; Enrique Martínez-Barba; María P. Sánchez-Mozo; Manuel Gómez; Francisco Arnal; Francisco Sánchez-Bueno; Luis A. Marín; Ana M. García-Alonso; Alfredo Minguela; Manuel Muro; Pascual Parrilla; Clara Alonso and María R. Álvarez-López, for the Spanish Group of Transplant Immunology and Immunotolerance (G03/104). "Impact of recipient HLA-C in liver transplant: A protective effect of HLA-Cw*07 on acute rejection". Hum. Immunol. 2007; 68(1): 51-58.
- 139. López-Álvarez, M.R.; Moya-Quiles, M.R.; Minguela A.; Gil, J.; Miras, M.; Campillo, J.A.; Díaz-Alderete, M.A.; García-Alonso, A.M.; Sánchez-Bueno, F.; Vicario, J.L.; Muro, M., Álvarez-López, M.R. "HLA-C matching and liver transplants: Donors-Recipients genotypes influence early outcome and CD8+kir2D+ recuperation". *Transplantation*, 2009; 88(3S): S54-S61.
- 140. Ruggeri, L.; Capanni, M.; Urbani, E.; Perrucio, K.; Shlomchik, W.D.; Tosti, A.; Posati, S.; Rogaia, D.; Frassoni, F.; Aversa, F.; Martelli, M.F., Velardi, A. "Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants". *Science*, 2002; 295: 2097-2100.
- 141. García-Alonso, A.M.; Minguela, A.; Muro, M.; Ontañón, J., Torio, A.; Marín, L.; López-Segura, P., Álvarez-López, M.R. "CD28 expression on peripheral blood T lymphocytes after orthotopic liver transplant: upregulation in acute rejection". *Hum. Immunol.* 1997; 53: 64-72.

- 142. Minguela, A.; Miras, M.; Bermejo, J.; Sánchez-Bueno, F.; López-Álvarez, R.; Moya-Quiles, M.R.; Muro, M.; Onta-ñón, J.; García-Alonso, A.M.; Parrilla, P., Álvarez-López, M.R. "BV and HCV Infections and Acute Rejection Differentially modulate CD95 and CD28 expression on peripheral blood lymphocytes after liver transplantation". Hum. Immunol. 2006; 67(11): 884-893.
- 143. Joffre, O.; Santolaria, T.; Calise, D.; Al Saati, T.; Hudrisier, D.; Romagnoli, P.; Van Meerwijk, J.P. "Prevention of acute and chronic rejection with CD4+CD25+FoxP3+ regulatory lymphocytes". *Nat. Med.* 2008; 14(1): 88-92.
- 144. Colovai, A.I.; Mirza, M.; Vlad, G.; Wang, S.; Ho, E.; Cortesini, R., Suciu-Foca, N. "Regulatory CD8+CD28- T cells in heat transplants". *Hum. Immunol.* 2003; 64(1): 31-37.
- 145. **Sindhi**, **R.**; **Manavalan**, **J.S.**; **Magil**, **A.**; **Suciu-Foca**, **N.**; **Zeevi**, **A.** "Reduced immunosuppression in pediatric liverintestine recipients with CD8+CD28-T-suppressor cells". *Hum. Immunol*. 2005; 66(3): 252-257.
- 146. Martínez-Lordella, M.; Lozano, J.J.; Puig Pey, I.; Orlanado, G.; Tisone, G.; Lerut, J.; Benítez, C.; Pons, J.A.; Parrilla, P.; Ramírez, P.; Bruguera, M.; Rimola, A., Sánchez-Fueyo, A. "Using transcriptional profiling to develop a diagnostic test of operational tolerance in liver transplant recipients". *J. Clin. Invest.* 2008; 118(8): 2845–2857
- 147. **Opelz, G. and Terasaki, P.I.** "Dominant effect of transfusions on kidney graft survival". *Transplantation*, 1980; 29(2):153-158.

- 148. Van der Vliet, H.J., Nieuwenhuis, E.E. "IPEX as a result of mutations in FOXP3". Clin. Dev. Immunol. 2007:ID 89017.
- 149. **Fleisher, T.A.** "The autoimmune lymphoproliferative syndrome: an experiment of nature involving lymphocyte apoptosis". *Immunol. Res.* 2008; 40(1):87-92.
- 150. Sherriff, A.; Golding, J. and the ALS-PAC Study Team. "Hygiene levels in a contemporary population cohort are associated with wheezing and atopic eczema in preschool infant". *Arch. Dis. Child.* 2002; 87:26-29
- 151. Akbari, O.; Stock, P.; Meyer, E.; Kronenberg, M.; Sidobre, S.; Nakayama, T.; Taniguchi, M.; Grusby, M.J.; DeKruyff, R.H., Umetsu D.T. "Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergeninduced airway hyperreactivity". *Nat. Med.* 2003; 9(5):582-588.
- 152. **Robinson**, **D.S.** "Regulation: the art of control? Regulatory T cells and asthma and allergy". *Thorax*, 2004; 59(8):640-433.
- 153. Ling, E.M.; Smith T.; Nguyen, X.D.; Pridgeon, C.; Dallman, M.; Arbery, J.; Carr, V.A., Robinson, D.S. "Relation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease". *Lancet*, 2004; 363(9409):608-615.
- 154. **Pasare, C., Medzhitov, R.** "Toll-like receptors: balancing host resistance with immune tolerance". *Curr. Opin. Immunol.* 2003; 15(6):677-682.
- 155. Algarra, I.; García-Lora, A.; Cabrera, T.; Ruiz-Cabello, F., Garrido, F. "The

- selection of tumor variants with altered expression of classical and nonclassical MHC class I molecules: implications for tumor immune escape". *Cancer Immunol. Immunother.* 2004; 53(10):904-910.
- 156. **Collins**, **R.W.** "Human MHC class I chain related (MIC) genes: their biological function and relevance to disease and transplantation". *Eur. J. Immunogenet*. 2004; 31(3):105-14.
- 157. Montes-Ares, O.; Moya-Quiles, M.R.; Montes-Casado, M.; Guerra-Pérez, N.; Campillo, J.A.; González, C.; López-Bermejo, A., Tamayo, M.; Majado, M.J.; Parrado, A.; Muro, M.; Marín, L.; Álvarez-López MR. "Human leucocyte antigen-C in B chronic lymphocytic leukaemia". Br. J. Haematol. 2006;135(4):517-519.
- 158. Campillo, J.A.; Martínez-Escribano, J.A.; Moya-Quiles, M.R.; Marín, L.A.; Muro, M.; Guerra, N.; Parrado, A.; Campos, M.; Frías, J.F.; Minguela, A.; García-Alonso, A.M., Álvarez-López, M.R. "Natural killer receptors on CD8 T cells and natural killer cells from different HLA-C phenotypes in melanoma patients". Clin. Cancer Res. 2006; 12(16):4822-4831.
- 159. **Besold, K.; Wills, M., Plachter, B.** "Immune evasion proteins gpUS2 and gpUS11 of human cytomegalovirus incompletely protect infected cells from CD8 T cell recognition". *Virology*, 2009; 391(1):5-19.
- 160. Sheu, B.C.; Chiou, S.H.; Chang, W.C.; Chow, S.N.; Lin, H.H.; Chen, R.J.; Huang, S.C.; Ho, H.N., Hsu, S.M. "Integration of high-risk human papilomavirus DNA correlates with HLA

genotype aberration and reduced HLA class I molecule expression in human cervical carcinoma". *Clin. Immunol.* 2005; 115(3):295-301.

- 161. Nattermann, J.; Nischalke, H.D.; Hofmeister, V.; Ahlenstiel, G.; Zimmermann, H.; Leifeld, L.; Weiss, E.H.; Sauerbruch, T.; Spengler, U. "The HLA-A2 restricted T cell epitope HCV core 35-44 stabilizes HLA-E expression and inhibits cytolysis mediated by natural killer cells". *Am. J. Pathol.* 2005 Feb; 166(2):443-453.
- 162. **Gómez, A.** El arte de saber respetar: la tolerancia de la vida. Ed. Martínez Roca. Madrid. 2001.
- 163. **Stassen Berger, K.** Patología del desarrollo. Ed. Panamericana. Madrid. 2006.
- 164. **Gottilieb**, **G.** "Probabilistic epigenesis of development". En: *Handbook of developmentel psicology*. Jaan Valsiner y Kevin J. Connolly (Eds), 2003: 3-17.
- 165. **Luthar**, **S.S. and Zelazo**, **L.B.** "Research on resilience: An integrative review". En: Resilience and vulnerability: Adaptation in the context of Childhood adversities. Suniya S. Lutard (Ed.). New York. Cambridge University. 2003: 510-549.

Abreviaturas

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AICD: muerte inducida por activación (del inglés, *Activation Induced Cell Death*).

APECED o APS1: poliendocrinopatía autoinmune con candidiasis y distrofia ectodérmica (del inglés, *Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiassis-Ectodermal Dystrophy*).

APS: síndrome autoinmune poliglandular (del inglés, *Autoimmune Polyglandular Syndrome*).

BCR: receptor de células B (del inglés, *B-Cell Receptor*).

CD: grupo de diferenciación (del inglés, *Cluster of Differentiation*).

CMU: citomegalovirus.

CPA: Célula Presentadora de Antígenos.

CTLA-4: del inglés, *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4.*

EAE: Encefalitis Autoinmune Experimental (del inglés, *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*).

FFIS: Fundación para la Formación y la Investigación Sanitaria.

Gen AIRE: gen regulador autoinmune (del inglés, *Auto-Inmune REgulator*).

GITR: del inglés, *Glucocorticoid-Induced Tumor necrosis factor Receptor*.

GRAIL: gen relacionado con anergia en linfocitos (del inglés, *Gene Related to Anergy In Lymphocytes*).

HLA: antígenos leucocitarios humanos (del inglés, *Human Leukocyte Antigen*).

IDO: indolamina 2,3- dioxigenasa (del inglés, *Indoleamine 2,3-DiOxygenase*).

IL: interleucina.

ILT: del inglés, *Immunoglobulin-Like Transcript*.

IPEX: síndrome poliendocrino autoimmune ligado al X (del inglés, *Immunodysregulation*, *Polyendocrinopathy*, *Enteropathy*, *X linked syndrome*).

KIR: del inglés, Killer Immunoglobulin-like Receptors.

KIR2D: receptores KIR con dos dominios de inmunoglobulina.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

CSF: fluido cerebroespinal (del inglés, *CerebroSpinal Fluid*).

LRC: complejo de receptores leucocitarios (del inglés, *Leukocyte Receptor Complex*).

MHC: complejo mayor de histocompatibilidad (del inglés, *Major Histocompatibility Complex*).

MIC: genes MHC clase I relacionados (del inglés, MHC class I Chain-related).

NK: células asesinas naturales (del inglés, *Natural Killer*).

NKG2D: receptor NK activador de la familia de lectinas tipo C.

NKG2A: receptor NK inhibidor de la familia de lectinas tipo C.

NKT: células NK con receptor T.

NOD: del inglés, Non Obese Diabetic.

nTreg: células T reguladoras naturales.

PLC: fosfolipasa C (del inglés, *PhosphoLipase C*).

RAG: recombinasa RAG (del inglés, *Recombination Activating Proteins*).

SI: Sistema Inmunitario.

SLPA: Síndrome LinfoProliferativo Autoinmune.

SNC: Sistema Nervioso Central.

TCR: receptor de células T (del inglés, *T-Cell Receptor*).

TGF-β: factor de crecimiento (del inglés, *Transforming Growth Factor beta*).

TLR2: receptor Toll 2.

Th: células T colaboradoras.

Toll: receptores Toll de la respuesta innata normalmente en macrófagos y dendríticas.

Treg: células T reguladoras. **Ts:** células T supresoras.

Discurso de contestación

🚜 Juan Antonio Ruipérez Abizanda 🖇

Académico de Número de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Medicina,

Excmas. e Ilmas. autoridades, Excmos. e Ilmos. académicos, señoras y señores.

E s para mí una satisfacción y un honor, y por supuesto una responsabilidad, haber sido asignado para contestar el discurso de ingreso como Académica de Número a la Dra. Dña. Rocío Álvarez López; mi agradecimiento al presidente de esta Real Academia y a la nueva Académica, por invitarme a este acto tan entrañable.

Ningún encargo me fue tan grato como éste, que me permite, más allá del protocolo y la cortesía, manifestar públicamente mi cariño y mi respeto a la Dra. Dña. Rocío Álvarez.

Nada más apropiado para el preludio de mi intervención que recordar que, para transmitir mi mensaje, necesito no sólo proporcionarles una somera información, sino lograr una sintonía interpretativa y valorativa; como ahora está de moda decir, conseguir una empatía. No olviden que la comunicación es una comunión entre los aquí presentes, por supuesto entre los que me incluyo. Por ello, y para contestar a nuestra entrañable compañera y haciendo una clasificación intencionadamente simplificadora, podemos afirmar que la retórica es el arte de la emoción cuyo objeto es la persua-



Juan Antonio Ruipérez Abizanda.

sión. La dialéctica es el arte de la razón cuyo objeto es la argumentación y la poética es el arte de la imaginación, objeto de la delectación.

Basándonos en estos principios intentaré exponerles a ustedes la gran categoría social, científica y humana de nuestra nueva Académica.

Rocío nace en Moratalla, pedanía de El Sabinar, en el seno de una familia de agricultores, profundamente religiosa y unida. Por traslado de su familia a Caravaca de la Cruz, pasa allí la mayor parte de su infancia y juventud.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Comenzó sus estudios en el colegio Cervantes de la Consolación. Siempre tuvo muy buenas notas, y conociendo a Rocío no podemos pensar que fuese revoltosa o mal estudiante. Pero no todo era *bueno*: los deportes

y la gimnasia no se le daban muy bien.

236

Su familia, principalmente sus padres, su hermana mayor Piedad y tía María son piezas fundamentales en su educación; la formaron en valores religiosos e incluso instructivos. Cuando comienza los estudios de enseñanza primaria ya sabía leer gracias a su padre. En aquella época, su salud era frágil, y ante el fallecimiento de su hermana menor se acrecentó la protección familiar; de tal forma que en el colegio, o mientras sus compañeras jugaban en la calle, ella se pasaba muchos días en casa vistiendo muñecas.

Al concluir el bachiller, decide acceder a la universidad, quiso hacer física o económicas; para ello tenía que ir a Madrid, pero vino el gran problema: su padre. Éste tenía una gran preocupación por el tipo de amistades que podía tener, miedo a la distancia y a pensar que Rocío se pudiera salir del camino recto y llevar una vida demasiado suelta. Dijo claramente que, si quería ir a la universidad, debía hacerlo en Granada, en donde residía su hermana Piedad, ya casada, e incluso le indicó que lo más apropiado para una mujer era hacer farmacia, una carrera, según él, más femenina y compatible con la vida familiar, ya que debía casarse.

Quiero señalar que de su curso de bachillerato sólo tres compañeras fueron a la universidad. Una de ellas hizo medicina y es una persona muy querida por mí: es María Dolores Sánchez Navarro, Lola, la anestesista de nuestro hospital Virgen de la Arrixaca.

Los años de Granada fueron duros y terminó con una buena nota media, sobresaliendo en la especialidad de bioquímica. Un catedrático, de los de entonces de esa universidad, en uno de los exámenes de bioquímica le preguntó que si pensaba casarse o dedicarse a la investigación. Lógicamente le contestó que no sabía si se casaría, pero le aseguró que nunca se dedicaría a la investigación y que pensaba dedicarse a su farmacia. ¿Qué les parece a ustedes?

Acabada la carrera, el Dr. Candel, en 1969, la admite como asistente voluntaria en el laboratorio. Estuvo un año, ya que se demoró la convocatoria para farmacéuticos. Esto motivó que al año siguiente se incorporase a la Universidad de Murcia al departamento interfacultativo de biología que impartía esa materia en ciencias y en la recién creada Facultad de Medicina. Realiza en ese momento su tesis doctoral y ocupa plaza de profesora ayudante, adjunta contratada y encargada de curso de biología. Su estancia fue enormemente satisfactoria al encontrar un grupo de compañeros con gran calidad humana y científica que dirigía el gran recordado de siempre profesor Sabater.

En 1972 se incorpora a la Arrixaca Vieja como residente. Se trata de la primera promoción de residentes, y... no es médico y además es mujer. Su integración es rápida gracias al Dr. Candel y a la Dra. Sánchez Calvo.

La residencia la realizó junto a los doctores Maruja Majado y Alfonso Morales, actual jefe de Servicio de Hematología, que se dedicaron a la clónica hematológica. A ella, el Dr. Candel le encargó los proteinogramas y el montaje de las primeras técnicas de diagnóstico inmunológico. Ese fue el origen de que se dedicase a la Inmunología. Todo lo que les hablo lo he vivido, piensen que ingresé en la Arrixaca Vieja en 1969 como encargado de cardiología.

Por causas familiares, acabada la residencia, no puede marchar al extranjero; posteriormente y gracias a la buena gestión y al ánimo del Dr. Poza, en su etapa de director de la Arrixaca, pudo marchar a París para trabajar con el profesor Jean Dausset, en donde perfeccionó los conocimientos de histocompatibilidad y el estudio del control de la respuesta inmunitaria.

Como ustedes saben, el profesor Dausset fue quien abrió las puertas a los trasplantes. Aparte de sus muchos descubrimientos, uno de los más importantes fue el del antígeno linfocitario humano, ALH, y la histocompatibilidad en los leucocitos humanos. Elaboró una tipificación de tejidos de un valor inestimable a la hora de minimizar el riesgo de los trasplantes de órganos y el descubrimiento de estructuras celulares determinadas genéticamente, así como de las que controlan reacciones inmunológicas. Por sus descubrimientos recibió el premio Nobel de Medicina en 1980. Falleció a los 92 años en Palma de Mallorca; su mujer era española. El 24 de mayo de 2000 dona su legado científico al Museo de las Ciencias Príncipe Felipe de Valencia, donde permanece expuesto junto a los trabajos de Severo Ochoa y Santiago Ramón y Cajal.

Vuelve a Murcia y en colaboración con su entrañable Dra. García Alonso, desde 1998, pone en marcha lo que es hoy la Inmunología y la histocompatibilidad en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.

Los que hemos conocido a Rocío desde la Arrixaca Vieja, cuando ella era residente, y hemos visto la labor que de forma callada ha desarrollado con el tiempo, recordamos la respuesta que dio D. Quijote a Sancho Panza sobre la evolución de los quehaceres y de la vida. Le dijo: "Los sucesos lo dirán, Sancho—respondió D. Quijote—; que el tiempo, descubridor de todas las cosas, no se deja ninguna que no la saque a la luz del sol, aunque esté escondida en los senos de la tierra". Esto es lo que en la actualidad le ha sucedido a nuestra Académica, por lo que me propongo hablar de su currículo.

Hablar de su currículo me parece fuera de lugar, de todos es conocido quién es Rocío Álvarez. Pero el protocolo me lo exige y se lo comentaré sucintamente.

Doctora en Farmacia por la Universidad de Granada. Especialista en Análisis Clínicos y en Inmunología por el Ministerio de Educación y Ciencia. Tiene la Acreditación Europea en Inmunogenetica e Histocompatibilidad desde el año 1997 y es experta en análisis biológicos para pruebas de paternidad.

Ha sido becada por el Patronato de Igualdad de Oportunidades del MEC durante cuatro años, por el Patronato Alonso Herrera del Consejo Superior de Investigaciones Científicas durante dos años y la Fundación para la Investigación Médica en París durante 9 meses.

Jefe del Servicio de Inmunología, coordinadora de investigación, directora del laboratorio regional de histocompatibilidad con acreditación por la Comunidad Económica Europea e inspectora de la Fundación Europea e Inmunogenética.

Ha dirigido y coordinado 18 grupos de investigación en colaboración con distintas unidades del Hospital Virgen de la Arrixaca y Facultad de Medicina de Murcia: dermatología, unidad de trasplantes, hematología, etc.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

39 proyectos de investigación financiados por agencias externas, algunos de ellos de importante cuantía.

Ha dirigido once tesis que han obtenido la calificación de "Apto cum laude".

Múltiples puestos en gestión hospitalaria y en la actualidad participa en diversas comisiones clínicas hospitalarias como son las de Trasplante, Investigación y Melanomas.

Pertenece a la Comisión Asesora Universidad Insalud. Comisión mixta. Junta Técnico Asistencial, etc, etc.

Ha publicado más de 100 trabajos en revistas internacionales con un elevado factor impacto, así como libros y capítulos de libros, la mayoría sobre trasplantes e Inmunología.

No quiero insistir en su gran valía curricular, pues es de todos conocida; quiero acabar con sus premios más recientes:

Premio Rector Loustau en 1997, Premio a la excelencia científica de la Fundación Séneca en el 2008 y Premio a "Los Mejores" de *La Verdad* en el 2009.

La última parte de mi presentación corresponde comentarles a ustedes la gran conferencia que nos ha impartido.

De ella quiero entresacar dos palabras relevantes: tolerancia e Inmunología.

Tolerancia

Han pensado ustedes: qué palabra tan bonita y cuánto valor encierra su contenido. Como bien ha dicho nuestra nueva Académica, la tolerancia deriva del verbo tolerare, según indica el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, aunque etimológicamente el término tolerancia deriva del latín tolerantia; en ambos casos significa sostener, soportar, permitir, llevar con paciencia, etc. Es una noción que define el

grado de aceptación frente a un elemento contrario a una regla.

Socialmente es la capacidad de aceptación de una persona a otra que no es capaz de soportar a alguien, o a un grupo ante lo que no es similar a sus valores o a las normas establecidas.

Es el respeto a las ideas, creencias o prácticas de los demás cuando son diferentes a las propias; en fin, es escuchar o aceptar a los demás, comprendiendo el valor de las distintas formas de entender la vida. En definitiva, es el respeto mutuo, incluso, cuando el entendimiento mutuo no existe.

La tolerancia no es la indiferencia, que consiste en no sentir placer ni dolor frente a lo que se percibe. Por ejemplo, una persona para la que las cuestiones religiosas no son una preocupación no puede ser calificada de tolerante en materia religiosa. La indiferencia va más allá de la tolerancia.

La tolerancia no es la indulgencia, la indulgencia es la capacidad de pasar por alto una acción que se considera nociva.

Resumiendo, la tolerancia puede ser una virtud, ya que tiende a evitar los conflictos, refleja generosidad y es lo que nos diferencia del mundo animal. Ahora bien, la tolerancia tiene sus límites que no se pueden traspasar, so pena de dejar de serlo. Creo que todos conocemos esos límites que están englobados en la educación, comportamiento social, respeto a los demás, etc., etc.

Qué bien nos viene esta palabra en el siglo XXI.

Inmunidad e Inmunología

¿Qué es la Inmunología? En el campo médico es un término que describe el estado de tener suficientes defensas biológicas que nos permitan hacer frente a las infecciones o a otras invasiones biológicas no deseadas. O sea, es un conjunto de mecanismos de defensa frente a agentes externos extraños. Se adquiere al nacer y va madurando a lo largo de la vida.

La inmunidad se puede dividir en adaptativa e innata. Esta última es la dominante en la protección contra la gran mayoría de los organismos y no confiere una inmunidad duradera. Para explicarles esto de una forma sencilla es la inflamación, en donde están interviniendo leucocitos-fagocitos, mastocitos, eosinófilos, y células asesinas. Todas estas células identifican y eliminan patógenos, bien atacándolos a través del contacto, bien englobándolos y así poder matarlos.

La inmunidad adaptativa puede ser natural o artificial. La natural es pasiva, o sea, la que confiere la madre al feto durante el embarazo a través de la placenta (inmunoglobulina G) y la que pasa a través de la leche materna (inmunoglobulina A) al aparato digestivo del niño y lo protege de infecciones bacterianas. También puede ser activa, que es la que produce la infección. La inmunidad artificial puede ser pasiva, pero esta vez es por transferencia de anticuerpos, y la activa lo es por inmunización, o sea, la inducida por las vacunas que contienen el antígeno estimulando una respuesta primaria sin causar la enfermedad. En 1987, los bávaros fueron los primeros en vacunar a sus militares contra la viruela, ya que ésta estaba vinculada a la guerra. La inmunidad artificial pasiva se obtiene artificialmente al usar por vía intravenosa o intramuscular sueros que contengan anticuerpos que se usan en determinados casos de inmunodeficiencias y duran poco tiempo; además, tienen su peligro, ya que presentan un riesgo potencial de hipersensibilidad y de padecer la enfermedad del suero.

Inmunología

La Inmunología es la ciencia que estudia todos los mecanismos fisiológicos de defensa de la integridad biológica del organismo. Consiste en poner en marcha reacciones que identifiquen lo extraño e inicien su destrucción.

La Inmunología es conocida desde antes de Cristo. Por ejemplo, 1.000 años antes, la variolización era una práctica habitual de la cultura china.

Tucídides, historiador griego, 430 años antes de Cristo señala que un sujeto que se recupera de una enfermedad o de una plaga queda protegido contra ella, o sea, es inmune, observación realizada durante la guerra del Peloponeso.

En el Islam varios médicos, entre los que podemos citar a Rhazes y Avicena, describen una inmunidad prologada o la teoría de la inmunidad adquirida.

Metchnikoff en 1882 estudia la fagocitosis y propone que la inmunidad tiene una base fundamentalmente celular (inmunidad celular).

Paúl Erlich en 1898 postula la teoría de la cadena lateral (receptor para antígenos) en la superficie de células que al estimularse se producía en gran cantidad de ellos, y que esa cadena se secretaba (inmunidad humoral). En 1900 da a luz su teoría de las cadenas laterales, en la que formula una explicación de la formación y especificidad de los anticuerpos, estableciendo una base química para la interacción de éstos con los antígenos.

Paúl Porter y Charles Richet (1902) proponen en ocasiones que la respuesta inmunitaria puede dañar al organismo, produci-

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

do esto por la introducción en un animal de un suero de una especie distinta. Crea el concepto de anafilaxia. En fin... Nace la Inmunopatología.

En 1906 Clemens von Pirquet acuña el término de hipersensibilidad o alergia.

Ya en el siglo XX, por varios investigadores, y no quiero ser más prolijo, se descubre el factor Rh (Levine). Entre 1942 y 1944 comienza a hablarse de la tolerancia inmunológica natural y adquirida (Felton y Meter Brian). Se obtienen vacunas. Dausset y Rapaport en 1958 demuestran los antígenos de histocompatibilidad en los leucocitos humanos ya comentada al principio de mi conferencia.

A partir de 1974 comienzan a aparecer múltiples trabajos, entre los que destacamos los de Susumu Tonegawa al desentrañar los fenómenos de reorganización genética, responsables de la expresión de los genes de inmunoglobulinas; fruto de toda esta investigación comienza a ser posible la tolerancia inmunológica aplicada a trasplantes, etc.

En la combinación de los conceptos anteriormente expuestos, nace la base del discurso de recepción de la Académica Dra. Álvarez López.

Tolerancia inmunológica

Se entiende por tolerancia inmunológica la ausencia específica de respuesta del sistema inmune frente a un antígeno, ya sea propio o extraño.

Como dijimos anteriormente, en condiciones fisiológicas, la tolerancia inmunológica a los componentes propios se adquiere en edades tempranas de la vida y ésta se desarrolla con el tiempo mediante selección de los clones autorreactivos a nivel central y a nivel

periférico, gracias a una ignorancia clonal, anergia y otras formas de bloqueo funcional.

Resumiendo, podemos decir que hay varios tipos de tolerancia y mecanismos que la producen, como son los linfocitos T, linfocitos B, a nivel central; a nivel periférico deleción clonal, indiferencia clonal, anergia clonal, etc.

La inducción a la tolerancia inmunológica, como medio terapéutico ideal para evitar la destrucción de ciertos antígenos en el caso de enfermedades autoinmunes o para evitar el rechazo de órganos trasplantados, se conseguía con la inmunosupresión; esto permitió, sobre la base de la tolerancia, la existencia de antígenos útiles y al mismo tiempo el sistema inmune conservaba la capacidad de luchar contra las infecciones. Esto es posible porque se ha demostrado inducir la tolerancia en el animal adulto y posteriormente en el hombre.

Hay varios mecanismos para inducir la tolerancia: vía venosa (pacientes hemofílicos, esclerosis múltiples, diabetes, etc.), oral (artritis, encefalitis autoinmune, etc.), intranasal (con el ADN), etc.

La tolerancia inmunológica que se produce en el trasplante es un proceso activo en el que se involucran varios procesos como la selección y la anergia clonal, aunque también se ha demostrado la intervención de mecanismos inmunosupresores. Conocemos inmunosupresores como el sirolimus, familiar para los cardiólogos, fármaco presente en los stents recubiertos. El micofenolato de mofetilo, las HLA-G encontradas en el trofoblasto de la placenta y cuyo aumento se ha demostrado en los trasplantados de corazón y de hígado.

La Dra. Álvarez ha publicado la compatibilidad HLA-C para proteger el rechazo. Recien-

temente ha descrito la expansión de un subtipo de linfocitos T CD8 en pacientes con buena tolerancia al injerto. Ha demostrado que ciertos genes HLA-C pueden orientar sobre el pronóstico del melanoma y la sensibilidad a padecer la leucemia linfoide crónica.

En fin, sus estudios han permitido, desde el punto de vista operativo, aportar una estrategia para conseguir una tolerancia inmunológica, o sea, conseguir la tolerogénica duradera y específica que nos permita bloquear la activación T y hacer que el paciente tolere los antígenos del donante y conseguir que el injerto sea mejor aceptado.

Mahatma Gandhi en sus memorias y pensamientos escribió: "Puesto que soy imperfecto y necesito la tolerancia y la bondad de los demás, también he de tolerar los defectos del mundo hasta que pueda encontrar el secreto que me permita ponerles remedio".

Nuestra nueva Académica ha estudiado las reacciones antígeno-anticuerpo y sus aplicaciones sanitarias, las bases inmunológicas del trasplante de órganos, el sistema mayor de histocompatibilidad, la tolerancia inmunológica e inmunología del envejecimiento, etc. Su investigación se ha basado en conseguir, con la colaboración de sus compañeros, con el rigor científico adecuado, con la honestidad y la tolerancia que siempre la han acompañando, la meta más importante que tenemos los que trabajamos en las ciencias de la salud: poder ayudar a los demás en problemas tan importantes como los que hemos señalado en este discurso.

Por todo ello, Rocío, nos sentimos orgullosos de ti. Y esta centenaria Academia te abre sus brazos en nombre del Presidente, académicos y en el mío propio.

He dicho.

Discurso de clausura

Máximo Poza Poza 🦗

Presidente de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia

Excmas. e Ilmas. autoridades, Excmos. e Ilmos. Académicos, señoras y señores.

E lacto de recepción de una persona en la Real Academia de Medicina y Cirugía es una satisfacción para quien se incorpora, para la protagonista, pero también lo es para todos nosotros. Acogemos a la Dra. Rocío Álvarez López con esperanza, en la seguridad de su entrega total a esta Institución.

El Dr. Ruipérez ha preferido la dialéctica para justificar, con argumentos, el nivel científico de la nueva Académica y su merecimiento para estar entre nosotros, pero no ha olvidado la poesía y la retórica, por su contenido emocional. Como han podido deducir de la lectura somera del currículo de la nueva Académica, no tenía que recurrir a muchos razonamientos. Por esta presentación y por sus comentarios de carácter científico, muchas gracias, Dr. Ruipérez.

He de dar una breve explicación, por alusiones personales en los dos discursos. A finales de los años 70, algunos cirujanos del Hospital Virgen de la Arrixaca apremiaban para poder hacer trasplantes de órganos. Por aquel entonces ocupaba yo un cierto nivel de responsabilidad en la gestión de dicho hospital. Se necesitaba un buen Servicio de Inmunología. Nos pareció que la Dra. Rocío Álva-



Máximo Poza Poza.

rez era la persona idónea, porque tenía una formación sólida y un gran entusiasmo. Sólo necesitaba estar en un centro de prestigio una temporada para su reafirmación.

La Dra. Álvarez decidió acudir a París, al Centro del Dr. Jean Dausset, por entonces recién nombrado Premio Nobel. Me consta su dedicación y aprovechamiento, y el matrimonio Dausset nunca la han olvidado. Sé que figuraba entre sus alumnos predilectos. Este largo periodo en París exigía un sacrificio personal importante, por la separación

DISCURSO DE CLAUSURA

familiar y porque tenía que dedicar las vacaciones a cubrir sus guardias pendientes en nuestro hospital.

Trabajar con Dausset era una oportunidad única. El ambiente de investigación era excepcional y Rocío se impregna de este espíritu. "Investigar es ver lo que todos pueden ver y pensar sobre lo que nadie ha pensado", según frase de Hans Krebs. Y con ese ánimo investigador la Dra. Álvarez llega a estar entre los mejores.

Pensar sobre lo que nadie ha pensado y "rumiar" una idea día y noche.

Y esto sucedía a Dausset con las transfusiones de sangre.

Las primeras transfusiones de sangre se hicieron en la guerra de Crimea. De aquella guerra se recuerda lo de "la carga de la brigada ligera" en la batalla de Balaklava y la actuación Nightingale, que podemos considerar la patrona laica de la enfermería. Lo cierto es que en aquella guerra se observó que algunos donantes eran muy buenos. Su sangre no producía reacción. Seguro que eran donantes del grupo 0. Pero faltaban 50 años para que se conocieran los grupos sanguíneos y unas décadas más para descubrir la influencia del factor Rh.

Dausset comenzó su actividad médica como transfusor de sangre y estuvo en la campaña del Norte de África durante la Segunda Guerra Mundial. Observó que aunque se transfundía sangre, teniendo en cuenta el grupo adecuado de hematíes, había algunas reacciones adversas. Pensó lo que nadie había pensado: tal vez la reacción adversa se debiera a que las células blancas transfundidas en la sangre total no eran compatibles con la sangre del receptor. Lo demostró con carácter experimental y éste fue el comienzo de sus

numerosos trabajos, con hematólogos, con cirujanos que hacían trasplantes de piel y con otros personajes interesados en este campo. De forma bianual, todos los grupos tenían reuniones y los resultados fueron muy fecundos. Poco a poco nació la Inmunología. A la vez avanzaban los conocimientos en Genética y en Biología Molecular.

El desarrollo de estas disciplinas marchaba con tal rapidez que las personas que no trabajaban en estos campos corrían el peligro de un gran quiebro generacional en el conocimiento médico. Las grietas podían convertirse en un abismo, con el riesgo de perder la relación con sus vanguardias. Esto podría significar un inconveniente para los clínicos, si perdían el contacto con la investigación básica en estas materias.

Muchas enfermedades autoinmunes, ya citadas por la Dra. Álvarez, necesitan unas bases de conocimiento en las materias referidas para entender su patogenia y para aplicar el tratamiento idóneo. La quimioterapia puede pasar a la historia en unos años y ser sustituida por la terapia génica o por una farmacoterapia personal que tenga en cuenta los avances en biología molecular. Se podrá evitar el problema de las víctimas colaterales, es decir, el sacrificio de las células normales, cuando se intenta acabar con las células tumorales.

Mi primer encuentro con Jean Dausset fue hace unos veinte años, con motivo de una conferencia suya sobre la Medicina Predictiva. Dijo que en un futuro próximo podríamos conocer, con un grado alto de probabilidades, si estábamos predispuestos a padecer ciertas enfermedades. Todo esto basándose en nuestro sello genético, de nuestro verdadero documento de identidad biológica.

Para algunos procesos ya se conocía esta predisposición. Desde un tiempo casi inmemorial se hablaba de "terreno tuberculoso o terreno asmático", pero eran términos imprecisos. Ahora se puede hablar de porcentaje de probabilidades. La medicina preventiva podría tener en cuenta estos conocimientos y hacer estudios prospectivos a determinados sectores de la población y no recurrir a campañas indiscriminadas. Además, cada persona podría esquivar aquello que fuera perjudicial para su sello genético.

Ahora ya hay muchos que quieren saber su futuro en lo que a enfermedades se refiere; leen el horóscopo y acuden al tarot. Pero esto se puede sustituir por el estudio científico de nuestro "código de barras". Al factor de riesgo ambiental se enfrenta la persona de riesgo ante una enfermedad determinada.

Naturalmente, esto requiere que se respete la intimidad genética, que ha de ser inviolable.

El acatamiento de este elemental principio ético de respeto a la intimidad del otro nos facilita la entrada en la cuestión de la tolerancia social, que la Dra. Rocío Álvarez ha elegido como contrapunto a la defensa biológica.

El principio de la libertad de conciencia parece aceptarse por todos. Esta libertad tiene el riesgo de llegar a un individualismo radical, sin tener en cuenta los derechos de los demás. Pero, si añadimos el principio de solidaridad, el número de defensores de la tolerancia aumenta.

La única limitación está en ser inexpugnables ante el fanatismo que se nos intente imponer. También, en ocasiones, y en regímenes que se autoproclaman como democráticos, se puede abusar de una discreta mayoría para silenciar a los que no piensan igual. Esto sería una mala interpretación de la tolerancia; por perversión del lenguaje llegaríamos a una dictadura dentro de una supuesta democracia. Sería una democracia con matices, en el mejor de los casos.

Tampoco son suficientes para tranquilizar nuestras conciencias, respecto a la tolerancia, las diversas declaraciones de derechos humanos que emanan de organismos internacionales, porque suelen ser declaraciones utópicas, que luego no se reflejan en la realidad.

Si nos ceñimos a escenarios menos globales, más propios de nuestro entorno, nos preguntamos: ¿hasta dónde puede llegar la permisividad y dónde debe comenzar la intransigencia o la simple autoridad? ¿Dónde se traza la línea divisoria?

La Dra. Álvarez ha hablado de una sinfonía interpretada por todos. ¿Cuándo hay que llamar la atención a los que desafinan en esta interpretación armónica de la vida en común? Nuestra convivencia se fundamenta en un sistema de valores y "lo que queramos para nuestra ciudad debe imbuirse en la familia y en la escuela". Pero no se puede olvidar que toda la tribu es responsable de la formación de los jóvenes.

En fin, el discurso de la Dra. Álvarez y la contestación del Dr. Ruipérez han ofrecido temas para nuestra reflexión. Son anotaciones a un lúcido discurso. Creo que ambos merecen nuestro agradecimiento y felicitación por su esfuerzo. Para la nueva Académica, nuestra bienvenida más sincera.