

Constantino López-Macías



# La **inmunología** y el **desarrollo de armas** contra viejos y nuevos enemigos

Las enfermedades continúan siendo una de las grandes amenazas que enfrenta la humanidad. Hace poco más de un siglo las investigaciones sobre los mecanismos utilizados por el organismo para defenderse de ellas dieron origen a una nueva disciplina científica denominada inmunología. El desarrollo de esta disciplina ha permitido importantes avances en el conocimiento de las enfermedades y en la generación de algunas de las herramientas más importantes para la caracterización, diagnóstico, tratamiento y prevención de las mismas, como las vacunas, el primer antibiótico, los adyuvantes, los anticuerpos monoclonales y terapéuticos, y los inmunomoduladores. Sin embargo, muchas de las interrogantes planteadas por los pioneros de la inmunología no se han resuelto por completo y nuevas enfermedades han surgido, por lo que los retos de la inmunología en la medicina actual son, por un lado, desvelar los secretos de viejas y nuevas enfermedades y, por otro, encontrar nuevas estrategias para combatirlas.



## Los enemigos invisibles

La historia de la humanidad ha sido moldeada por las enfermedades. En el pasado las plagas azotaron y eliminaron casi por completo poblaciones a lo largo y ancho del planeta, y en el presente siguen diezmando poblaciones en algunas regiones del globo. Además, nuevas amenazas a la salud han surgido con los cambios en nuestra forma de vida: son las plagas del siglo XXI. El historiador griego Tucídides, del siglo V antes de nuestra era, nos cuenta sobre el efecto de la plaga en la derrota de los atenienses durante las guerras del Peloponeso. También describe que las personas afectadas por la plaga eran atendidas por los que se habían recuperado de la enfermedad, ya que se encontraban libres de “aprensiones”, es decir, ya no se enfermaban. A este tipo de personas se les considera inmunes, que es el término utilizado para describir a quienes están protegidos de la enfermedad. Muchos otros pasajes de la historia de la humanidad han sido forjados por las enfermedades, como ocurrió con la viruela que trajeron a América los españoles; este mal eliminó poblaciones enteras, contribuyendo de manera importante a la invasión europea.

¿Qué enfermedad afecta al enfermo?, ¿cuáles son las causas de las diferentes enfermedades?, y ¿cómo se pueden curar, y mejor aún, prevenir las enfermedades?, son interrogantes que han ocupado a la humanidad desde sus inicios hasta nuestros días. En el afán de explicar el origen de las enfermedades, a lo largo de la historia se ha recurrido a supuestos poderes invisibles, como los sobrenaturales, o naturales como los astros, animales o plantas, o a trastornos en los “humores” del organismo. Para





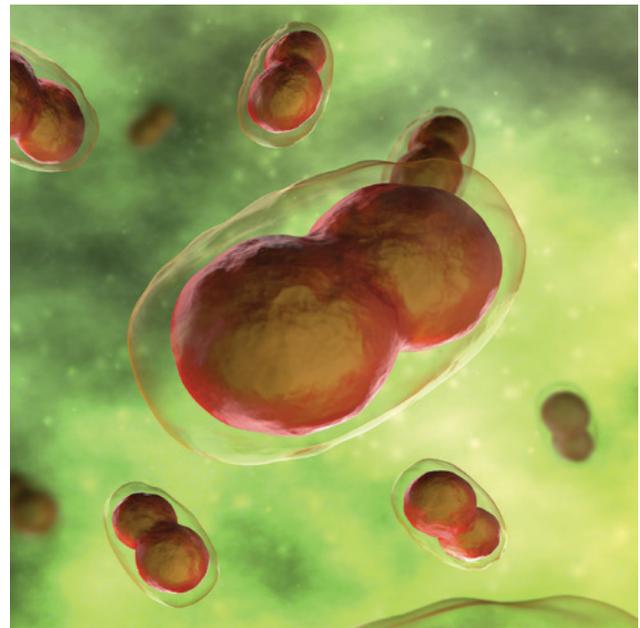
penetrar en lo invisible el ser humano desarrolló el método experimental y la tecnología, como el microscopio óptico que inventaron Hans y Zacharias Janssen alrededor de 1590 y que Anton van Leeuwenhoek perfeccionó, lo que le permitió descubrir en 1674 que un gran número de diminutos seres vivos invisibles al ojo humano conviven con nosotros. Fue hasta finales del siglo XIX que Louis Pasteur, Robert Koch y sus colaboradores desarrollaron la teoría microbiana e identificaron finalmente que algunos de esos microorganismos son los responsables de enfermedades como el cólera, la tuberculosis, la difteria, el tétanos, la gonorrea, la sífilis, la meningitis y la lepra, entre otras; así dieron origen a la microbiología y a la bacteriología. Los virus, mucho más pequeños, que son los agentes causantes de numerosas enfermedades, como la viruela, la rabia y la influenza, pudieron observarse hasta que se desarrolló el microscopio electrónico alrededor de 1930. De esta forma, la ciencia y la tecnología han permitido la identificación de los agentes invisibles detrás de muchas enfermedades. Sin embargo, los retos siguen presentes, ya que el mundo microbiano sigue evolucionando y constantemente surgen nuevas enfermedades (enfermedades emergentes), y también viejos enemigos reaparecen de tiempo en tiempo (enfermedades reemergentes). Además, muchos otros enemigos invisibles se han sumado a los problemas de salud. Por ejemplo, las enfermedades no transmisibles, como las cardiovasculares, las autoinmunes y las alérgicas, el cáncer, la obesidad, la diabetes y la depresión. Los retos actuales consisten en desvelar los secretos de estas enfermedades y desarrollar las armas para combatirlas.

### Las vacunas: primeras armas contra las enfermedades y la muerte

En Turquía, a principios del siglo XVIII, se empleaba con éxito un método para prevenir la viruela, una plaga que mataba a uno de cada tres enfermos y dejaba cicatrices que desfiguraban a los sobrevivientes. El método consistía en administrar material proveniente de las pústulas de personas infectadas a través de pequeñas incisiones en la piel; quienes recibían este material desarrollaban una enfermedad menos grave y, una vez recuperados, quedaban protegidos de la viruela.

Este método fue llevado a Inglaterra por Lady Montagu, esposa del embajador inglés en Constantinopla, y varias familias reales lo adoptaron; posteriormente se propagó por toda Europa y salvó muchas vidas. Sin embargo, en algunos casos la variolización producía la enfermedad y muerte. En esa época, el saber popular señalaba que las ordeñadoras de vacas que se contagiaban de la viruela de estos animales (una enfermedad benigna para el humano) adquirían inmunidad contra la viruela. En 1796, el médico rural inglés Eduard Jenner colectó líquido de las pústulas de la mano de una ordeñadora infectada con la viruela de las vacas y lo transfirió a un niño utilizando el mismo procedimiento que se usaba en la variolización. El niño recibió días después la variolización y no desarrolló los síntomas que ésta producía. De esta forma surgió la vacunación (denominada así por el uso del líquido que produce la infección en la viruela de las vacas).

A pesar del rechazo inicial, en su época se consideró a la vacunación el avance más importante de la historia de la medicina, ya que por primera vez se contaba con una poderosa arma en contra de una de las plagas de la humanidad. Paradójicamente, este gran avance se realizó sin que en ese momento se conociera el agente causal. La viruela fue finalmente erradicada en 1977 a través de un gran esfuerzo de vacunación a nivel



Célula de viruela.

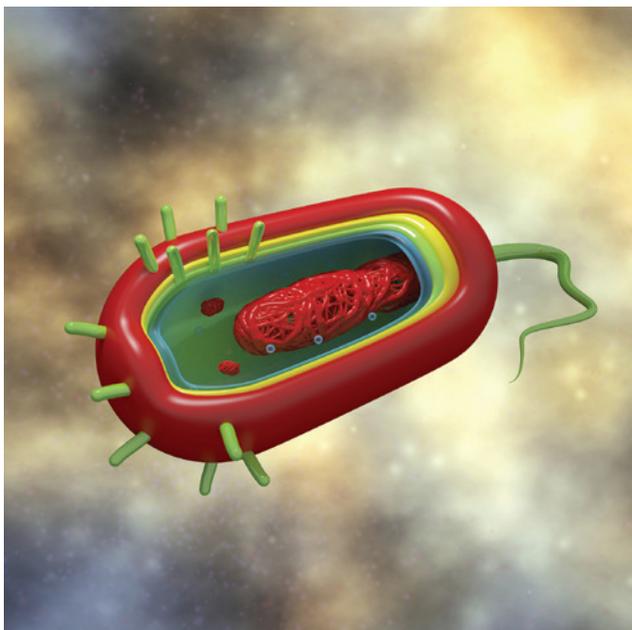
mundial. En 1880, casi un siglo después de que Jenner desarrollara la vacunación, Pasteur fue el primero en utilizar bacterias artificialmente debilitadas para proteger contra la enfermedad que éstas producían. Estos descubrimientos detonaron el desarrollo de vacunas como las de la rabia, el cólera y la fiebre tifoidea a finales del siglo XIX, y más que nunca el interés científico se centraba en las preguntas: ¿cómo nos defendemos contra las infecciones? y ¿cómo nos protegen las vacunas?

### ● **La inmunología y las “balas mágicas”**

Los microorganismos también producen sustancias tóxicas, denominadas toxinas, que secretan al medio. En 1890, Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato encontraron que podían proteger a animales de la acción de la toxina diftérica administrándoles el suero de otros animales previamente inmunizados con ésta; al suero con capacidad de generar inmunidad lo llamaron antitoxina. En 1891 aplicaron por primera vez la antitoxina a una persona y le salvaron la vida; el procedimiento se extendió rápidamente debido a que la difteria era una enfermedad muy frecuente en esa época. Por sus trabajos Behring recibió el primer premio Nobel de Medicina en 1901. Paul Ehrlich colaboró con Behring para producir antitoxina de alta calidad en el

ganado con el fin de aplicarla de manera masiva en los enfermos, y propuso el nombre de anticuerpos para las antitoxinas. Él también planteó la teoría de las cadenas laterales, buscando explicar la formación de los anticuerpos y su participación en la inmunidad, lo que generó un gran debate entre el grupo alemán del que formaba parte y el grupo francés del Instituto Pasteur encabezado por Ilya Metchnikoff; este último sostenía que la inmunidad es producida por células especializadas capaces de comerse y degradar a los microorganismos causantes de las enfermedades. La teoría de los anticuerpos (llamada también teoría humoral) de Ehrlich y la teoría celular de Metchnikoff dieron origen a una nueva disciplina científica que posteriormente se denominó inmunología y que se encarga de estudiar los mecanismos involucrados en la generación de inmunidad, es decir, de protección contra enfermedades. Por estas investigaciones Ehrlich y Metchnikoff recibieron el premio Nobel de Medicina en 1908.

El concepto de *especificidad de los anticuerpos* llevó a plantear la idea de las “balas mágicas”; esto es, moléculas para combatir enfermedades de manera específica. Siguiendo esta línea de pensamiento Ehrlich desarrolló el Salvarsán, un derivado del arsénico, para el tratamiento de la sífilis; inició así la era de los antibióticos y más adelante la de la inmunoterapia con anticuerpos.



Bacteria del cólera.

### ● **Las endotoxinas y la inflamación**

En 1892 Richard Pfeiffer encontró que la bacteria *Vibrio cholerae* (causante del cólera) inactivada por calor retenía su capacidad tóxica, por lo que propuso que este microorganismo posee toxinas que forman parte de su estructura y son resistentes al calor; las llamó endotoxinas (del griego *endo*: “dentro de”). Las endotoxinas fueron identificadas en un gran número de bacterias y se pudo determinar que son las responsables de inducir fiebre durante una infección. William Coley mostró que la inoculación con las bacterias inducía además la remisión de ciertos tumores en humanos. Estos avances mostraron que la fiebre también formaba parte del sistema de defensa del organismo, lo cual se aplicó en el desarrollo de “terapias de fiebre”; éstas consistían en usar compuestos microbianos para tratar



Vacuna oral.

algunas enfermedades mentales e infecciones como la sífilis, lo que dio origen al desarrollo de adyuvantes e inmunomoduladores. En nuestros días se utiliza una bacteria denominada bacilo de Calmette-Guérin para el tratamiento del cáncer de próstata.

Las endotoxinas son moléculas complejas denominadas lipopolisacáridos (LPS). Su estructura se describió en 1960, lo que desencadenó investigaciones muy importantes tanto en la búsqueda de antagonistas para contrarrestar los efectos tóxicos de los LPS, como para entender la gran cantidad de efectos que producen; sobre todo su participación en la inflamación, ya que ésta es uno de los componentes principales de las enfermedades infecciosas y las no transmisibles. Un gran avance dentro de este campo fue el descubrimiento de los receptores que permiten a las células detectar a las endotoxinas. Estos receptores pertenecen a una familia de proteínas denominadas receptores parecidos a Toll (TLR, por sus siglas en inglés). La palabra *toll* significa “estupendo” en alemán y fue el nombre que le dieron los investigadores a una familia de genes que encontraron en la mosca de la fruta; la proteína que estos genes codifican se parece mucho a los TLR. Estos receptores participan en procesos de diferenciación (hallazgo premiado con el Nobel de Medicina en 1995) y en los mecanismos de defensa en las moscas, mientras que en los mamíferos, incluidos los humanos, participan en el reconocimiento de diversos

componentes de los microorganismos como los LPS (descubrimientos que también fueron reconocidos con un premio Nobel, en 2011) y en el de moléculas de nuestras células que se liberan durante la destrucción de los tejidos. Gracias a estos receptores las células pueden detectar y actuar para defendernos contra las infecciones y los daños que sufren los tejidos. A la fecha se han descrito muchas familias de receptores para diferentes compuestos tanto microbianos como del hospedero en la mayoría de las células del organismo. De esta forma, los conocimientos adquiridos gracias al estudio de las endotoxinas y de su modo de acción han sido fundamentales para entender mejor el fenómeno inflamatorio. En la medicina moderna descifrar los secretos del proceso inflamatorio y encontrar mecanismos para su control son tareas en donde la inmunología participa de manera muy importante.

### ● La inmunología y el perfeccionamiento de las armas contra la enfermedad

Los desarrollos tecnológicos modernos nos permiten explorar cada vez más el mundo microscópico. Ahora es posible, en apenas unos minutos, contar, separar y caracterizar millones de células a través de citómetros de flujo o de masas, con microscopios multifotón podemos admirar los tejidos y tomar video de lo que sucede en ellos, y a través de poderosos secuenciadores podemos conocer la información genética de organismos completos en días. Así, las investigaciones en inmunología han permitido encontrar y caracterizar un gran número de células y moléculas que participan en la defensa del organismo. No obstante, los procesos involucrados son extremadamente complejos y, a pesar de la rapidez con la que se obtiene una enorme cantidad de información, el avance en el conocimiento es paradójicamente muy lento.

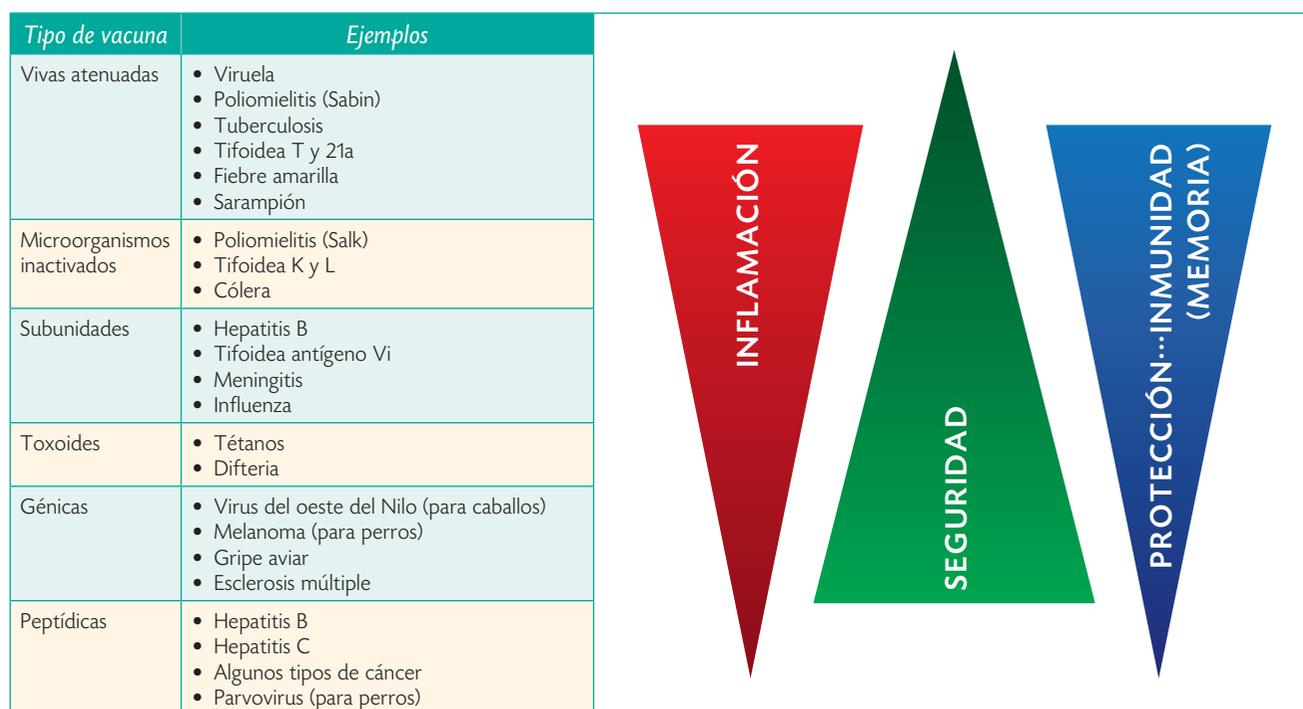
La inmunología ha permitido el avance en el conocimiento de algunas enfermedades y mejorar las vacunas, adyuvantes, anticuerpos terapéuticos y los inmunomoduladores que fueron desarrollados por los pioneros en la disciplina. Los retos de la inmunología en la medicina actual son, por un lado, descubrir los secretos de las enfermedades y, por otro, encontrar nuevas estrategias para combatirlas.

## Vacunas y adyuvantes

Las vacunas desarrolladas por Jenner y Pasteur (y en general en las que se utilizan microorganismos vivos atenuados) pueden generar enfermedad en algunas personas, debido a que en la población siempre hay algunos individuos susceptibles, ya sea por enfermedad o por algún tipo de inmunodeficiencia. Para evitar estos problemas, en la elaboración de vacunas se han empleado microorganismos inactivados por calor o por métodos químicos; sin embargo, éstos producen inflamación y tienen efectos secundarios no deseados que en algunos casos llegan a ser graves por la presencia de endotoxinas. Para reducir estos efectos se ha recurrido a diversas alternativas. Una es purificar los componentes de los organismos que son el blanco principal de la respuesta inmune, a los que se denomina vacunas de subunidades. Otra es la síntesis química de las regiones de esas subunidades responsables de la activación de la respuesta inmunitaria, las llamadas vacunas peptídicas. Si bien las vacunas de subunidades y las peptídicas son muy seguras, producen muy poca o nula inflamación y por ende generan una respuesta inmunitaria débil; su efecto protector es bajo y la duración

de la protección es corta (Figura 1). Para resolver esto se han utilizado compuestos denominados adyuvantes que ayudan a incrementar la respuesta inmune. Hay muchos tipos de adyuvantes: los que están hechos con emulsiones, por ejemplo agua en aceite y aceite en agua; partículas poliméricas (moléculas que se enlazan de manera repetitiva); liposomas (hechos con grasas); partículas que se forman con proteínas y se asemejan a los virus; virosomas (las envolturas virales, sin el material genético de los virus); complejos inmunoestimuladores (ISCOM, por sus siglas en inglés) hechos de colesterol, fosfolípidos y saponina que forman partículas; y productos microbianos como flagelina, peptidoglicanos, porinas y algunos fragmentos de endotoxinas sintetizados químicamente. Como muchos de estos compuestos inducen inflamación, hasta la fecha los únicos adyuvantes aprobados para su uso en humanos son los derivados de las sales de aluminio, el MF59 (emulsión de un tipo de aceite llamado escualeno en agua), el AS03 (emulsión de alfa-tocoferol y polisorbato 80 en agua) y el AS04 (mezcla de sales de aluminio y una endotoxina sintética destoxificada).

Otra opción de mejoramiento de la capacidad de las vacunas para generar protección ha sido la recons-

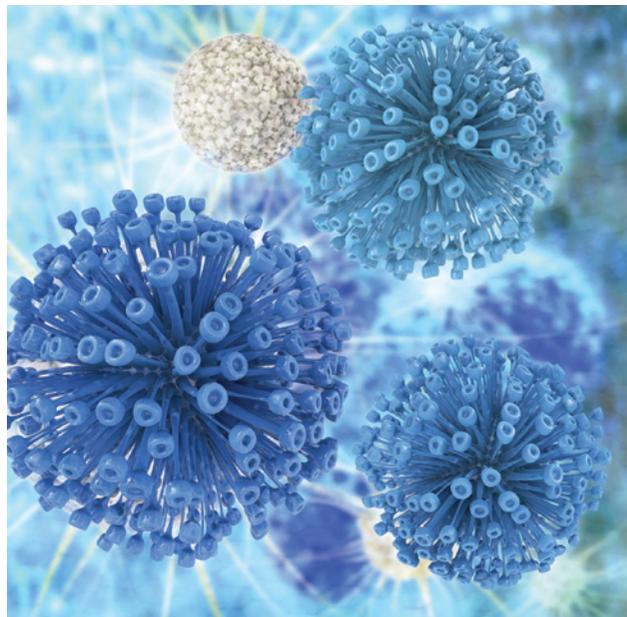


**Figura 1.** Las vacunas modernas son cada vez más seguras pues producen menor inflamación. Desafortunadamente, esto también hace que sean menos protectoras y que su efecto sea más corto.



trucción artificial de partes del microorganismo, o bien la creación de partículas que se le asemejen. Así, se ha utilizado la conjugación química de diferentes subunidades del microorganismo involucradas en la activación del sistema inmune; estas vacunas reciben el nombre de conjugadas y en ellas se combinan las capacidades individuales de sus componentes, lo que potencializa su efecto inductor de la respuesta inmunitaria. Otro enfoque ha sido usar la nanotecnología para construir partículas parecidas a los microorganismos causantes de la enfermedad. Estas partículas contienen componentes del microorganismo involucrados en la inducción de protección, y por su tamaño y constitución son mejores inductores de la respuesta inmunitaria que los péptidos o proteínas; su uso permite dejar fuera de la vacuna los componentes tóxicos presentes en el microorganismo original. Fue con este tipo de estrategias que se desarrolló la vacuna contra el virus de papiloma humano, causante del 70% de los casos de cáncer cérvico-uterino. La vacuna está hecha con partículas parecidas al virus, que se construyen con base en las proteínas de diferentes variedades del mismo. Asimismo, se han empleado virus vegetales, por ejemplo el del mosaico de la papaya, como plataformas para construir nuevas vacunas. La reconstrucción artificial de microorganismos a través de la nanotecnología es una de las áreas de la inmunología que tienen un impacto importante en la medicina moderna. También se han desarrollado las llamadas vacunas génicas. En éstas se inocula el material genético colocado dentro de un acarreador que puede ser un plásmido (un tipo de material genético circular) o un virus que no se replica (como los adenovirus y el virus *vaccinia* Ankara modificado); estos plásmidos y virus llevan al interior de las células las instrucciones para que produzcan los componentes de la vacuna y los liberen, de manera que activen el sistema inmunitario.

A pesar de todos estos esfuerzos, no se ha logrado crear vacunas contra muchas enfermedades que son viejos enemigos de la humanidad, como la malaria y el dengue, o nuevos enemigos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), causante del sida. Tampoco se ha podido mejorar las vacunas contra la influenza y la tuberculosis. El virus de la influenza cambia en ciclos anuales, por lo que en cada periodo de



Retrovirus.

uno a tres años hay que reformular la vacuna; por ello no ha sido posible crear una vacuna universal. En el caso del VIH la situación es más complicada; como el virus cambia constantemente, las vacunas contra éste pierden efectividad muy rápido. Uno de los principales retos de la inmunología en la medicina actual es el desarrollo de vacunas contra estas enfermedades.

Por otra parte, la medicina plantea nuevos retos para la inmunología en el terreno de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, la obesidad, la diabetes, las alergias y las adicciones. Éstas son las plagas modernas que en muchos casos van incapacitando lentamente a los enfermos hasta causarles la muerte. Para combatir las se ha planteado el desarrollo de vacunas denominadas terapéuticas, que estarían hechas con moléculas que participan en la generación de la enfermedad y que serían el blanco de la respuesta inmunitaria. Dentro de esta categoría podemos incluir las vacunas contra las adicciones, con las cuales se busca inducir la producción de anticuerpos que bloqueen la entrada de drogas (como la nicotina del tabaco o la cocaína) al sistema nervioso, que es el lugar donde producen su efecto; así, el consumo de la droga no generaría el efecto de recompensa.

Muchas vacunas no son apropiadas para niños o adultos mayores, ya que la respuesta inmunitaria en los

extremos de la vida presenta diferentes características. Por eso el desarrollo de vacunas para estas etapas es otro de los campos de investigación actual en inmunología. Finalmente, uno de los mayores retos de la inmunología es crear vacunas de aplicación oral que además de ser seguras y bien toleradas por el organismo induzcan protección de larga duración con una sola dosis y contra múltiples enfermedades.

### Anticuerpos terapéuticos

Otra de las importantes armas modernas contra la enfermedad son los anticuerpos que, desde su caracterización como antitoxinas por Behring y Kitasato, se utilizan para combatir infecciones. Los anticuerpos terapéuticos se producían en vacas y caballos, el suero de estos animales se inoculaba a las personas; desafortunadamente, su aplicación en repetidas ocasiones induce una respuesta inmunitaria contra los componentes del mismo, y produce lo que se conoce como “enfermedad del suero”. Además, esos anticuerpos son policlonales; es decir, no todos presentan las mismas características ni cuentan con la misma especificidad que se necesita para lograr el efecto terapéutico. No obstante, esta tecnología todavía se utiliza en la actualidad para la elaboración de sueros contra el veneno de alacranes, serpientes y contra el virus del Ébola, entre otras aplicaciones. Un adelanto muy importante en ese campo se debe a Georg Köhler y César Milstein, quienes desarrollaron una tecnología para obtener anticuerpos con la misma especificidad y características, a los que llamaron anticuerpos monoclonales (desarrollo por el que recibieron el premio Nobel de Medicina en 1984). Esta tecnología ha permitido crear anticuerpos contra un sinnúmero de moléculas, con la pureza y especificidad necesarias para poder utilizarlos en un gran número de aplicaciones que van desde la investigación en el área de la biología experimental y la purificación de moléculas en biotecnología, hasta el diagnóstico y tratamiento de enfermedades tanto infecciosas como no transmisibles; entre ellas están las enfermedades autoinmunes, cardiovasculares



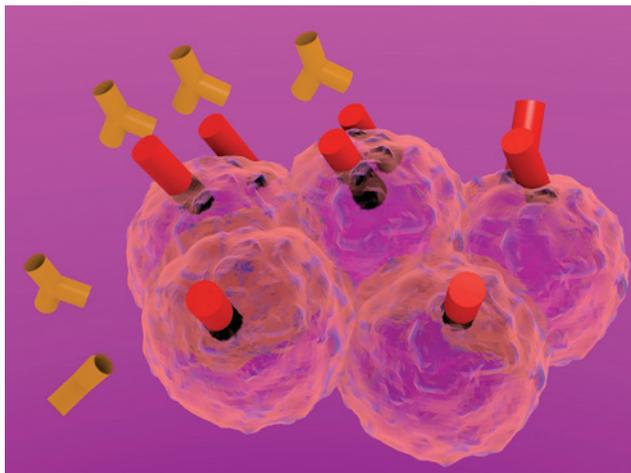


y neurológicas, el asma, la leucemia y otros tipos de cáncer. Los anticuerpos monoclonales también pueden protegernos contra la acción de venenos de artrópodos como el alacrán y los de diversas serpientes. El impacto de esta tecnología en la ciencia y en la medicina ha sido enorme; sin ella, muchos de los descubrimientos modernos no se hubieran realizado. Los anticuerpos monoclonales son además las “balas mágicas” modernas. Para mejorar su acción se ha desarrollado el proceso de humanización de estos anticuerpos, con el que las secuencias de sus proteínas son lo más parecidas posible a las de los anticuerpos humanos; se disminuyen así los riesgos de una respuesta inmunitaria contra ellos.

A los anticuerpos se les ha utilizado también como acarreadores; esto es, para llevar diversos compuestos como antibióticos, citocinas y agentes químicos a su objetivo. Los anticuerpos terapéuticos representan en la actualidad un tercio de todas las nuevas terapias contra la enfermedad; además de sus beneficios a la salud, han generado una actividad industrial multimillonaria que ha contribuido de manera importante a la economía de los países donde se producen.

### **Inmunomoduladores**

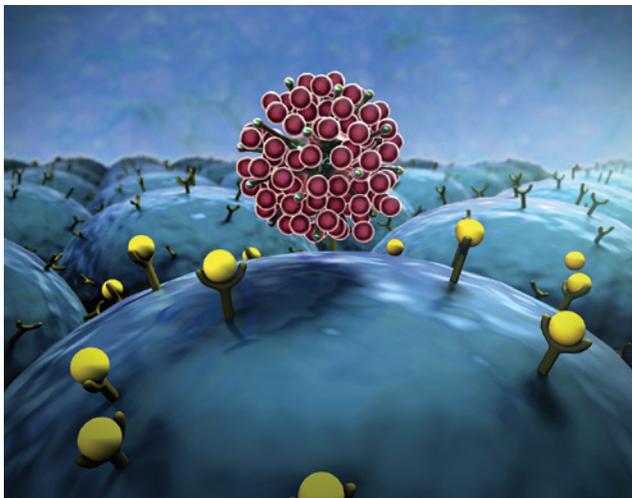
Los inmunomoduladores son sustancias que incrementan o disminuyen la respuesta inmunitaria y se utilizan para el tratamiento de un gran número de enfermedades. La respuesta inmunitaria es uno de los componentes principales de la inflamación y, como se



Anticuerpos monoclonales.

mencionó anteriormente, ésta desempeña un papel central en las enfermedades. Tanto la falta de inducción apropiada de la respuesta inmunitaria como su activación excesiva o por mucho tiempo son dañinas para el organismo. Si la inflamación local no se controla, puede desencadenar una inflamación generalizada muy grave denominada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; cuando este síndrome va acompañado de infección se conoce como sepsis, misma que si no se resuelve adecuadamente puede convertirse en un choque séptico y causar la muerte del 30 al 70% de las personas que la sufren. La inflamación crónica está relacionada con muchas enfermedades, como las cardiovasculares, el cáncer, la obesidad y la diabetes. Por ejemplo, la acumulación de grasa en los tejidos de las arterias (producto de malos hábitos alimenticios, sedentarismo y alto consumo de grasas) activa la respuesta inmune generando inflamación crónica que se caracteriza por el desarrollo paulatino de ateromas, que son acumulaciones de células de la respuesta inmunitaria que tratan de procesar el exceso de grasa; estos ateromas reducen el flujo sanguíneo en las arterias y en ocasiones se rompen y generan un tapón (trombo) que al liberarse puede obstruir la circulación en diversos tejidos y provocar los infartos.

Además de estas enfermedades, existen otras que afectan al propio sistema inmunitario: en ocasiones éste presenta defectos y no es capaz de desempeñar sus funciones y luego produce lo que se conoce como inmunodeficiencias. Otras veces el sistema inmunitario ataca a los componentes del organismo y genera así las enfermedades autoinmunes, o reacciona de manera exagerada contra algunos compuestos del medio ambiente o ante algunos alimentos y causa las enfermedades alérgicas. Los inmunomoduladores se utilizan para tratar estas enfermedades, y de manera general se clasifican en dos grupos: los activadores y los supresores de la respuesta inmunitaria. Como activadores se emplean los adyuvantes descritos anteriormente, en particular los activadores de los receptores tipo Toll y familias de receptores relacionados. Se utilizan también células de la respuesta inmunitaria como linfocitos T tipo 1 o tipo 17, linfocitos B, células dendríticas, macrófagos, células asesinas naturales, etc., así como diversos compuestos secretados por éstas, como citoci-



Receptores de la célula.

nas, quimiocinas (proteínas que sirven para la comunicación entre las células) y extractos leucocitarios, entre otros. Para suprimir la respuesta inmunitaria se cuenta con fármacos inmunosupresores, como los glucocorticoides, ciclosporinas, compuestos citostáticos y anticuerpos inmunosupresores. También se utilizan células como linfocitos T, B, células dendríticas y macrófagos denominados reguladores, así como productos celulares como citocinas tipo 2. Otros compuestos que se emplean son los ácidos grasos poliinsaturados omega-3, presentes en diversos alimentos como el aceite de pescado y algunas plantas; estos compuestos son los precursores de moléculas que participan en la resolución de la inflamación, entre ellas las lipoxinas, protectinas y resolvinas. Recientemente se descubrió el llamado reflejo inflamatorio, en donde la estimulación del nervio vago del sistema nervioso central inhibe la expresión de factores proinflamatorios en el bazo de los animales de experimentación. Adicionalmente, en investigaciones con ratones se ha encontrado que se puede controlar el choque séptico a través de la estimulación de nervios periféricos utilizando técnicas de acupuntura; este hallazgo revela algunas de las bases fisiológicas de la acupuntura y ha abierto importantes líneas de investigación sobre el control de la inflamación a través del sistema nervioso y su posible uso terapéutico.

## Conclusión

La inmunología es una ciencia joven, con poco más de un siglo de historia. No obstante, ha tenido un impacto muy importante en el desarrollo de la medicina moderna a través de generar conocimientos sobre los mecanismos involucrados en la inmunidad y en la inflamación, y en el desarrollo de algunas de las herramientas más importantes en la historia de la humanidad para combatir enfermedades, como las vacunas, los anticuerpos terapéuticos y los inmunomoduladores. Un siglo es sólo el comienzo y las preguntas originales que se hicieron los pioneros de la disciplina siguen vigentes y también plantean retos para la inmunología en la medicina del futuro.

**Constantino López-Macías** es químico farmacéutico-biólogo y doctor en Ciencias Biomédicas por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Realizó una estancia en el Instituto de Inmunología Experimental de la Universidad de Zurich. Actualmente es Investigador Titular D de la Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, y es profesor de inmunología en la Facultad de Química de la UNAM. Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores, nivel II. Es *Visiting Professor of Immunology* de la Universidad de Oxford, presidente de la Sociedad Mexicana de Inmunología y miembro de la Academia Mexicana de Ciencias. Su investigación se centra en el desarrollo de nuevos adyuvantes y de nuevas vacunas contra *Salmonella* e influenza.

constantino@sminmunologia.org

## Lecturas recomendadas

- Beutler, B. y E. T. Rietschel (2003), "Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin", *Nature Reviews Immunology*, 3(2):169-176.
- Cao, X. (2008), "Immunology in China: the past, present and future", *Nature Immunology*, 9(4):339-342.
- Plotkin, Stanley A. (2011), *History of Vaccine Development*, Nueva York, Springer.
- Winau, F. y R. Winau (2002), "Emil von Behring and serum therapy", *Microbes and Infection*, 4(2):185-188.
- Winau, F., O. Westphal y R. Winau (2004), "Paul Ehrlich— in search of the magic bullet", *Microbes and Infection*, 6(8):786-789.