

VEINTICINCO AÑOS DE HISTORIA DE LA INMUNOLOGÍA¹

JAVIER SEBASTIÁN MAZANA CASANOVA
Doctor en Medicina y Especialista en Inmunología

RESUMEN

Los orígenes fundacionales de la Inmunología hay que buscarlos en las prácticas preventivas frente a las enfermedades infecciosas, siendo la profilaxis contra la viruela (variolorización prejenneriana primero, y vacunación después) el tema estelar históricamente. En este trabajo se analizan las diversas agendas programáticas de investigación, con especial referencia a los aspectos institucionales en el ámbito de la inmunología y su creciente internacionalización: formación de sociedades científicas, el nacimiento de cátedras y departamentos de inmunología en los grandes hospitales, cambios administrativos y tecnológicos, organización de reuniones científicas (congresos, workshops, simposia) y cursos de formación y aprendizaje (formación médica continuada). Capítulo relevante es la estandarización de reactivos inmunológicos con fines de diagnóstico biomédico dentro de lo que se conoce como control de calidad y la creación de comités de revisión de estándares para la homologación internacional de los numerosos paneles de reactivos (antígenos, anticuerpos incluyendo sobre todo

ABSTRACT

Variolation was one of the first preventive methods to avoid infectious diseases which resulted in vaccination practices. This paper analyzes the research agendas dealing with the institutional framework of the immunology as a biomedical science with a cross-cultural scope: the creation of scientific societies, the rise of the first university chairs and immunology departments in city hospitals, the administrative and technological changes, the organization of scientific meetings — congresses, seminars, workshops, and symposia— and training courses —permanent medical training—. A special issue is the standardization of the immunological reagents for diagnosis purposes —quality control systems— and the creation of the review committees for the international approval of the several reagents panels of experts —antigens, antibodies, especially monoclonal antibodies, cell lines, and so forth— and their reference standards.

In relation to the Spanish immunology background, there are two outstanding names: Dr. Jordi Gras i Riera and Dr. Fernando Ortiz Masllorens. In this article they are scarcely mentioned and, of

los anticuerpos monoclonales, líneas celulares, fluorocromos, ...) y sus patrones de referencia. *course, they will be the target of our forthcoming studies.*

En el caso español, la inmunología está enraizada a dos nombres que merecen especial mención: el Dr. Jordi Gras i Riera y el Dr. Fernando Ortiz Masllorrens, que aquí sólo hemos esbozado y que en el futuro serán seguro objeto de nuestra investigación.

Palabras clave: Medicina, Inmunología, Biología, Europa, Estados Unidos, Siglo XX.

El interés creciente por la inmunología es consecuencia de la corriente general y de la atracción social y antropológica por la ciencia en conjunto, y por los científicos en particular. Hasta hace unos 25 años, la historia de la inmunología era un terreno de investigación muy poco cultivado salvando algunas notabilísimas excepciones fuera de España (Arthur Mateo Silverstein, Pauline Mazumdar y Anne Marie Moulin), y desde luego no existía literatura ni actividad docente con relación a la misma. La explosión del SIDA a comienzos de 1980 en Estados Unidos trajo una serie de repercusiones tanto sociales como políticas [GRMEK, 1992]. A nivel médico y una vez se conocieron sus vías de transmisión o contagio, comenzaron a realizarse pruebas de diagnóstico de la enfermedad en los bancos de sangre, y se desató una ferviente actividad editorial, no sólo científica sino literaria. Incluso se creó un grupo de investigación histórico sobre el SIDA, el *AIDS Historic Group* en Estados Unidos.



Mirko Drazen Grmek

La inmunología dejó de ser así un enigma social para hacerse de conocimiento público y popular. Cada vez son más los estudios que, a partir de una perspectiva cuantitativa, tratan de evaluar el significado de la aportación social de la ciencia representada en sus instituciones de alto nivel, v.gr., el análisis de los científicos del Instituto Salk en La Jolla (California) llevado a cabo por Bruno Latour y Steven Woolgar en su libro de 1979 *Laboratory Life: The Social Construction of Scientific Facts*, que supone un nuevo

abordaje metodológico para el estudio de la ciencia. Otro ejemplo notorio es la aproximación antropológica a los científicos del prestigioso Instituto Walter and Eliza Hall en Melbourne (Australia) en la obra *Life among the Scientists: An Anthropological Study of an Australian Scientific Community* publicada en 1989, y de la que son autores Max Charlesworth, Lyndsay Farr, Terry Stokes y David Turnbull.

Desarrollo internacional de la Inmunología a partir del fin de la Segunda Guerra Mundial

Cambio de agendas de investigación: De la inmunoserología al programa inmunoquímico

La primera mitad del siglo XX tuvo como principal foco de atención la cuantificación de la reacción antígeno-anticuerpo en términos serológicos, y se caracterizó también por el auge de la serología primero y la inmunoquímica después como *subdisciplinas* en el campo de la inmunología clínica y experimental [SILVERSTEIN, 1989]. Durante la segunda mitad del siglo XIX el predominio de la microbiología y, más concretamente, la bacteriología supuso a partir de la década de 1880, gracias a Louis Pasteur y Robert Koch y sus respectivas escuelas, el descubrimiento de las principales bacterias patógenas para el hombre y los animales. Resultado inmediato de esta labor es la descripción de la inmunidad antiinfecciosa mediada por anticuerpos (inmunidad *humoral*). El estudio de los antígenos microbianos y la cuantificación de los anticuerpos específicos dan lugar al desarrollo de la seroterapia y la inmunización preventiva con sueros hiperinmunes (antisueros) y vacunas inmunizantes, lo que lleva a la puesta a punto de toda una serie de técnicas y metodologías en serología antimicrobiana (aglutinación, hemaglutinación, precipitación y transferencia pasiva de anticuerpos) que constituyen la *agenda* programática de la inmunología humoral. Se reconoce la existencia de anticuerpos molecularmente distintos pero no se sabe si ello implica distintas funciones biológicas. La aportación *seminal* del alemán Paul Ehrlich a la inmunoquímica en ciernes fue concebir la interacción antígeno-anticuerpo como resultado *neto* de la estequiometría



P. Ehrlich

Paul Ehrlich

química, lo que le permitió la cuantificación de toxinas y antitoxinas [SILVERSTEIN, 2002].

Por contra, la tradición *celularista* que tuvo su máximo exponente en las ideas del biólogo ruso Metchnikof, descubridor de la fagocitosis, deja de interesar y nada se sabe a cerca del papel de las células linfoides en la defensa inmunitaria específica antimicrobiana [MOULIN, 1991]. El profundo desconocimiento que sigue existiendo de las bases celulares de la respuesta inmunitaria en los años 40 queda patente en el clásico «Tratado de histología» (*A Textbook of Histology*) de A. A. Maximov y W. Bloom en cuya edición de 1948, publicada en Filadelfia por la W. B. Saunders Co., se afirma textualmente que «la función más importante del tejido linfático es la producción de linfocitos [...] es cada vez más evidente que los linfocitos son ricos en cuerpos inmunes específicos» si bien «no se conoce la fuente de anticuerpos y todavía se ignora el significado del contenido en anticuerpos de los linfocitos» [MAZANA, 1992].

El programa de investigación immunoquímico gozó de un enorme predicamento durante toda la primera mitad del siglo XX, y así queda reflejado en las publicaciones y en los congresos y reuniones científicas que se celebran, en los que sobresalen las aportaciones de los principales laboratorios de immunoquímica, verdaderas «escuelas» de formación de los principales investigadores del momento (Landsteiner, Heidelberger, Marrack, Haurowitz y Pauling). La preocupación «obsesiva» por la estructura química de los anticuerpos también se pone de manifiesto en los libros de texto y monografías publicados a la sazón. El punto de referencia que da origen a esta nueva subdisciplina es la obra de Svante August Arrhenius *«Immunochemistry; the application of the principles of physical chemistry to the study of the biological antibodies»*, publicada en



Svante August Arrhenius 1907 [MAZUMDAR, 1995].

Su enorme influencia se refleja en las obras posteriores que marcan el liderazgo subdisciplinario de la immunoquímica en la historia de la inmunología durante la primera mitad del siglo XX: *«The Chemical Aspects of Immunity»* (1924) de H.G. Wells, *«The Chemistry of Antigens and Antibodies»* (1934) de J.R. Marrack, *«The Specificity of Serological Reactions»* (1936) de K. Landsteiner, *«Fundamentals of Immunology»* (1943), *«Experimental Immunochemistry»* (1948) de E. Kabat y M. Mayer, *«Lectures in immunochemistry»* (1956) de M.

Heidelberger, «*Introduction to immunochemical specificity*» (1962) de W.C. Boyd, «*Foundations of immunochemistry*» (1966) y «*Advanced immunochemistry*» (1972) de E. D. Day, «*Immunochemistry and the biosynthesis of antibodies*» (1968) de F. Haurowitz.

A mediados de siglo predomina el discurso teórico frente a la experimentación en un intento de sustanciar y dar significado a lo que es sólo pura conjetura. Es el caso de la genética que se expresa en términos y frases puramente descriptivos. Habrá que esperar a 1953 cuando J. D. Watson y F. H. Crick proponen un modelo espacial para la estructura del ácido desoxi-ribonucleico (DNA), la molécula de la herencia, sentando las bases de una nueva genética funcional [MAZANA, 2003].

A partir de mediados del siglo XX, la inmunobiología irrumpe con fuerza inusitada a través de la superación de viejos paradigmas. Uno de los hechos más significativos en la redefinición de este nuevo contexto, caracterizado por su capacidad para romper con una tradición celular fijista y obsoleta, es el descubrimiento de la recirculación de los linfocitos por James Learmonth Gowans, que se publicó en el *Brit. J. Exp. Path.*, 38(1957), 67-68 con el título «*The effect of the continous re-infusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the toracic duct of unanaesthetized rats*».



James L. Gowans

Gracias a este trascendental hallazgo se puede explicar satisfactoriamente el concepto seminal de «memoria inmunológica» que se halla inextricablemente unido al principio de vacunación (respuesta secundaria o de refuerzo, booster). El año 1953 es también especialmente relevante para la inmunología.



Frank McFarlane Burnet

Peter Medawar y su equipo (Billingham y Brent) descubren la tolerancia inmunológica adquirida en un artículo, ya mítico, de cuya publicación se cumple ahora medio siglo, el conocido en el argot como el «BBM paper», por las iniciales de sus autores, Billingham, R. E., Brent, L. and Medawar, P. B. «*Actively acquired tolerance of foreign cells*». *Nature*, 172, 603, 1953 [BRENT, 1997]. Hay que señalar también la influencia de las observaciones

hechas en 1945 por Ray Owen sobre la circulación placentaria en gemelos univitelinos publicada en *Science* [Owen, R.D. (1945) «Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twin». *Science*, 102, 400] y la formulación de la teoría de la selección clonal por Frank M. Burnet.

Linus Pauling y el auge del programa inmunoquímico

Pauling elaboró una teoría sobre el origen de los anticuerpos de naturaleza instructiva (*teoría del molde directo*) y basada en las reglas de la *complementariedad estereoquímica*, noción que le servirá para explicar, junto a Max Delbruck, la división celular y la reproducción en términos moleculares. Pero al mismo tiempo aparecen algunas razones que soportan, desde un enfoque genuinamente *externalista*, la interrelación causal que, por medio de la imponente figura de Pauling, existe entre la historia de la biología molecular y la inmunología en la era pre-DNA. Este aspecto ha sido estudiado en profundidad por Lily E. Kay en un trabajo titulado «Molecular Biology and Pauling's Immunochemistry: A Neglected Dimension» publicado en la revista de la Stazione Zoológica Antón Dohrn di Napoli, *Hist. Phil. Life Sci.*, 11(1981), 211-219. Conocí personalmente a Lily Kay allá por 1990 al asistir en mi luna de miel en la isla de Ischia a una escuela de verano sobre historia de la virología que organizaran con gran éxito los Profesores Grmek y Bernardino Fantini. Su muerte a los 53 años, el 18 de diciembre del 2001, ha supuesto para muchos un jarro de agua fría, pues era un punto de referencia obligado en cualquier estudio serio sobre historia de la bioquímica y la biología molecular. Su último libro, *Who Wrote the Book of Life?* (Stanford University Press, 1999), refleja la verdad de mis palabras.

A Pauling se debe también la idea elemental del efecto catalítico de un enzima que se explicaría por una reducción del dintel energético para llegar muchísimo más rápidamente a un estado de transición (estado activado de alta energía).



Linus Pauling en el laboratorio

Durante los primeros años de la década de 1930, W. T. Astbury había obtenido las primeras fotografías de difracción de rayos X correspondientes a proteínas fibrosas sugiriendo un modelo estructural que no satisfacía a Pauling. El descubrimiento junto a Robert B. Corey de la naturaleza *coplanar* del enlace peptídico (grupo amida), marcó un hito en la historia de la química de macromoléculas [MARSH, 1971], al que siguieron las investigaciones

sobre la estructura tridimensional de proteínas llevados a cabo en Cambridge por Max F. Perutz y John C. Kendrew con la mioglobina y la hemoglobina, propiciando una agria confrontación de este grupo de cristalógrafos con las posiciones sostenidas por Pauling [MAZANA, 2002].

Su propuesta de un modelo para la estructura secundaria de las proteínas (queratinas, hemoglobinas y diferentes proteínas globulares) en α -hélice (1950) y hoja β -plegada (1951), no iba a tener, empero, el impacto que alcanzó el modelo de doble hélice para la molécula de DNA propuesto por Watson y Crick, si bien permitieron colocar a Pauling en un puesto preeminente en la historia de la *biología molecular* (término acuñado en 1938 por Warren Weaver (1894-1970)) y convertir a la biología en una rama de la química estructural [EISENBERG, 2003].



Watson (derecha) y Crick en Cambridge

Su formación académica *interdisciplinar* con influencias de Thomas Hunt Morgan, George Beadle y William B. Castle, unida a un fuerte talento, le permitieron descifrar los espectros de emisión obtenidos de la cristalografía por rayos X, y explotar y capitalizar los datos experimentales de la técnica de difracción electrónica de moléculas gaseosas, los efectos del magnetismo, y la energía calórica implicada en la formación de los enlaces químicos. Introdujo la noción de orbitales híbridos y clarificó el concepto de la fuerza de unión de tipo covalente. Tomando como punto de partida las concepciones existentes sobre las interacciones atómicas elaboró una teoría acerca de la *valencia* química de los átomos y la resonancia o *mesomería* de híbridos, que se explicaría por la movilidad de los electrones p sobre los dobles enlaces presentes en los compuestos insaturados y aromáticos. Las ideas revolucionarias de Linus Pauling sobre el enlace químico quedaron recogidas en la influyente obra *The Nature of the Chemical Bond, and the Structure of Molecules and Crystals*, publicada en 1939, que marcó ciertamente una época en la historia de la Química-Física y la Química Estructural, llegando a ser fuente primaria de conocimiento en cualquier investigación sobre las fuerzas de valencia atómica. Pauling supo como nadie vislumbrar la importancia que tiene el enlace mediante puentes de hidrógeno en el diseño de la arquitectura molecular de la vida, construida sobre la estabilidad conformacional de los ácidos nucleicos. Así queda puesto de manifiesto en su obra *Molecular Architecture and the Processes of Life; the 21st Sir Jesse Boot Lecture* publicada en 1948 por la Sir Jesse Boot Foundation.

Todo estaba listo para el pistoletazo de salida de la *carrera* hacia el descubrimiento del DNA, una historia llena de pasiones y emociones intensas que nos descubre la miseria y la crueldad incluso propias de la investigación de «alta competición» [MAZANA, 2003]. Por otra parte, es indudable que Pauling contribuyó enormemente a esclarecer la función de los distintos tipos de enlaces químicos —fuerzas de unión electrostáticas de naturaleza culómbica, uniones covalentes, interacciones hidrofóbicas, enlaces por puentes de hidrógeno y fuerzas de Johannes Diderik Van der Waals— en la estabilidad estructural de las moléculas de la química del carbono [MAZANA, 1993]. Sus incursiones en la medicina levantaron un tremendo revuelo; tal es el caso de lo que él denomina «psiquiatría ortomolecular», una forma de terapia óptima para el manejo de pacientes con enfermedad mental a base de vitamina C; o su teoría de la anestesia para la cual propone en 1961 un modelo de aproximación molecular. Su carrera científica y su campaña pacifista a favor del desarme y en contra de las armas nucleares durante la época McCarthy, le hicieron merecedor del Premio Nobel de Química en 1954, el Premio Nobel de la Paz en 1962 y el Premio Internacional Lenin de la Paz en 1972.

Del programa inmunoquímico a la inmunobiomedicina: Origen y consolidación de la inmunología celular

A partir de la década de 1940, se producen toda una serie de descubrimientos que determinan un giro radical en la dinámica de la inmunología y de otras ciencias del cuerpo y de la vida como «programas» de investigación, hacia aspectos conceptuales más relacionados con la biología y la medicina. El descubrimiento del papel patogénico preponderante de las células inmunitarias frente a los anticuerpos en la reacción de hipersensibilidad a la tuberculina y en el rechazo de injertos propiciaron nuevos debates teóricos. En el terreno de la inmunopatología, el hallazgo de estados de inmunodeficiencia reveló la extrema complejidad del sistema inmunitario. La existencia de trastornos autoinmunitarios chocó frontalmente con la idea central del «*horror autotoxicus*» de Ehrlich. El descubrimiento de la tolerancia inmunológica adquirida durante el desarrollo embrionario complicó aun más este marco conceptual de referencia. La consolidación de la inmunobiología como un nuevo programa subdisciplinar de la inmunología se produjo en 1955 con la proposición por Niels Kaj Jerne de su teoría de la selección natural en la génesis de anticuerpos que, a su vez, abonó el camino para que Frank Macfarlane Burnet concibiera su teoría de la selección clonal [MAZUMDAR, 1989]. El historiador danés Thomas Söderqvist acaba de publicar una biografía en 400 páginas de este

Premio Nobel danés, que lleva por título *Science as Autobiography: The Troubled Life of Niels Jerne*, editada por la Yale University Press en el 2003. La reseña que hace Sir Gustav J. N. Nossal en la revista británica *Nature* el 17 de julio de 2003 (vol. 424, pp. 253-4) es muy sugestiva al descubrirnos por vez primera facetas privadas insospechadas de un gran científico, y más concretamente de uno de los padres fundadores de la moderna inmunología.



Niels Kaj Jerne en el Instituto de Inmunología de Basilea

Expresión palmaria de los desafíos intelectuales que van a tener lugar durante estos años, es la internacionalización o globalización de las ciencias en general. En el caso de la inmunología se constituyen 41 nuevas sociedades nacionales incorporadas al seno de la *International Union of Immunological Societies* (IUIS) fundada en 1969. Todo ello lleva consigo indudables aspectos de institucionalización como son la organización y celebración de numerosos encuentros (*meetings*) a nivel nacional e internacional, simposia, conferencias, cursos, workshops, etc., y la creación de multitud de revistas especializadas, que en la actualidad rondan entorno a las 250, la creación de cátedras y departamentos universitarios y la celebración trianual, a partir de 1971, de Congresos Internacionales de Inmunología.

El deseo de fomentar el intercambio profesional entre inmunólogos de diversos países a través de actividades de carácter científico, y especialmente la necesidad del ajuste de nomenclaturas, estandarización, docencia y transferencia de tecnología a los países en vías de desarrollo, cristalizó en el nacimiento de la IUIS (puede consultarse la siguiente página web <http://www.qimr.edu.au/iuis/index.html> para mayor información). Este momento culminante en el desarrollo histórico de la Inmunología a partir de la segunda mitad del siglo XX tuvo lugar en Brujas (Bélgica) el 5 de Mayo de 1969, y fue el resultado del espíritu de consenso de las sociedades nacionales de inmunología de los siguientes 10 países miembros fundadores: Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Holanda, Alemania, Israel, Polonia, Escandinavia, Francia y Yugoslavia. Más tarde, se unirían también oficialmente a este grupo de miembros fundadores las sociedades de inmunología de Australia y Suiza [CINADER, 1992]. Los cometidos de la recién formada asociación en su primera reunión fueron los de promover o fomentar a nivel

nacional e internacional la cooperación o colaboración entre inmunólogos, favoreciendo y estimulando la comunicación entre subespecialidades inmunológicas y con sociedades próximas o vecinas; contribuir a los aspectos organizativos, académicos, clínicos y educativos o pedagógicos de la inmunología y, por último, facilitar el intercambio con organizaciones internacionales, de modo muy especial con la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *International Confederation of Scientific Unions* (ICSU). Como organización no gubernamental (ONG), la IUIS ha establecido relaciones internacionales con la OMS durante la 49ª sesión de su Consejo Ejecutivo celebrada en enero de 1972. Es igualmente miembro asociado del *Council for International Organizations of Medical Sciences* (C.I.O.M.S.) y desde 1976 miembro del *International Council for Scientific Unions* (ICSU) que representa jerárquicamente la organización internacional más importante desde el punto de vista de la relación institucional y la interacción de las diversas uniones científicas. La inmunología ganó su independencia en 1963 en el seno de la propia OMS gracias a Howard C. Goodman [MAZUMDAR, 1989] que en 1971 se convertiría en el director del Programa Especial para la Investigación y la Formación en Enfermedades Tropicales (IDR). Durante estos años, la OMS colaboró intensamente con la IUIS, sobre todo a través de comités de nomenclatura y estandarización conjuntos, mediante la creación de Centros de Investigación y Formación en Inmunología (IRTCs) en los países en desarrollo, y promoviendo la investigación de alto nivel en Suiza (Lausana, Basilea) e Israel (Rehovot).

Uno de los principales objetivos de la recién creada IUIS fue el de convertir a la inmunología en una disciplina independiente de la microbiología, por cuanto históricamente estuvo enraizada a ella como herramienta analítica en el diagnóstico y la prevención de las enfermedades infecto-contagiosas o transmisibles. En este contexto, se consideró necesario tratar de reorganizar esta nueva y pujante disciplina en las universidades, academias y fundaciones e instituciones financieras, para darle un nuevo y definitivo impulso independentista en busca de su propia identidad epistemológica, académica y administrativa. Este desafío encontró problemas estructurales de organización a nivel institucional que traslucían un trasfondo político evidente en toda Europa. Piénsese, por ejemplo, que las universidades en los países de la Europa del Este eran vistas como férreos reductos conservadores por las clases políticas dirigentes comunistas. A tal efecto, en las diferentes naciones se habían creado las correspondientes *Academias de Ciencias* que aglutinaban los institutos de investigación inmunológica existentes evitando así el poder e

influencia políticos de las universidades. Para luchar frente a esta situación de anacronismo arraigada fuertemente en la tradición, la IUIS promovió con energía la creación *de novo* de departamentos de inmunología dentro de las instituciones con fines docentes y de investigación, y con el objetivo de lograr su propia autonomía.

Un Consejo nombrado al efecto se encargó de elaborar la Constitución de la IUIS que fue preparada formalmente por la Primera Asamblea General de la IUIS celebrada durante el Primer Congreso de la IUIS en Washington el 30 de julio de 1971. Este congreso fue auspiciado por la decana de las asociaciones de inmunología, *The American Association of Immunologists* (AAI), que se había constituido oficialmente el 19 de junio de 1913 en Minneapolis, Minnesota, siendo sus fundadores el Dr. Gerald Webb, Dr. A. Parker Hitchens y el Dr. Martin Synnott (véase la página web: <http://aok.lib.umbc.edu/speccoll/aai/history.php3> para más información).



Logotipo de la AAI

Contó con la presencia de 3400 asistentes representando a 45 países. En tan sólo 4 meses se publicaron las actas (*Proceedings*) del congreso conteniendo 1554 páginas bajo el título *Progress in Immunology I* (Academic Press NY, B. Amos, Ed.). La organización introdujo una novedad: la sustitución del formato clásico de presentaciones y comunicaciones libres por el sistema de talleres de trabajo («workshops») y grupos de discusión. Un presidente (*Chairman*) de estos debates dirigía cada uno de los talleres o reuniones de trabajo durante una sesión general celebrada por la tarde. En total, tuvieron lugar 15 simposia y 84 workshops que abordaron todos los temas de la inmunología y contaron con la participación de 1000 inmunólogos extranjeros. El comité organizador encargó que para conmemorar dicha reunión científica de tanta resonancia, la prestigiosa escultora húngara afincada en Toronto desde 1948, Dora de Pédery-Hunt, confeccionara una medalla en bronce con el retrato de Paul Ehrlich en el anverso cuyo modelo fue tomado de fotografías de los archivos del Instituto Rockefeller y de la Fundación Wellcome, y cuyo reverso contenía el logotipo de este I Congreso representando un esquema de la interacción antígeno-anticuerpo. Hubo también placas conmemorativas con las que se premiaron a J.R. Marrack, M. Heideberger, F. Haurowitz, P. Grabar y F.M. Burnet.



El Segundo Congreso de la IUIS se celebró en 1974 organizado por la Sociedad Británica de Inmunología (BSI). Aunque estaba previsto que tuviera lugar en Berlín, no fue finalmente posible. Este problema condujo a Bernard Cinader de la Universidad de Toronto a reunirse en Londres con John Herbert Humphrey (1915-1987) en el verano de 1972.

John Humphrey

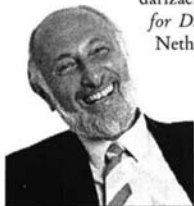
El resultado final de este encuentro fue que la BSI se encargó de organizar este II Congreso que tuvo como sede la ciudad de Brighton del 21 al 26 de Julio de 1974. La prosopografía y análisis cuantitativo son también muy elocuentes de la institucionalización de la inmunología moderna y su pujante fuerza: 4500 asistentes, 25 simposios, 163 workshops, y un total de 5 volúmenes, cada uno con más de 400 páginas, lo que arrojó un total de 2023 páginas que recogían el contenido y los resúmenes presentados. La publicación llevó por título *Progress in Immunology II* (North Holland Publishing Company, Amsterdam: L. Brent, J. Holborow, Eds.). Así cada tres años se fueron celebrando bajo los auspicios de la IUIS los Congresos Internacionales de Inmunología. Los datos y cifras más significativos son los siguientes: III Congreso de 1977 en Sydney organizado por la Australian Society for Immunology con 1600 participantes, y la publicación en 850 páginas de *Progress in Immunology III* (Aust. Acad. Sci., distribuido por N. Holland Publishing Co., Amsterdam, y editado por T. E. Mandel); IV Congreso de 1980 celebrado en París del 21 al 26 de julio, organizado por la French Society for Immunology con 5000 asistentes, publica en 1279 páginas *Progress in Immunology IV* («Immunology 80» Academic Press, Inc. London, M. Fougereau y J. Dausset, Eds.); V Congreso del 21 al 27 de agosto de 1983 en Kyoto organizado por la Japanese Society for Immunology al que asistieron 3632 participantes y la publicación en 1640 páginas de *Progress in Immunology V* (Academic Press, Japan, Inc. Y. Yamamura y T. Tada, Eds.); VI Congreso de 1986 en Toronto del 6 al 11 de julio, organizado por la Canadian Society for Immunology que contó con la presencia de 6142 congresistas y la publicación de *Abstracts, National Research Council of Canada, Progress in Immunology VI* (Academic Press, Inc., Orlando, Florida, Estados Unidos, B. Cinader y R. G. Miller, Eds.); VII Congreso del 30 de julio al 4 de agosto de 1989 en Berlín (Oeste) organizado por la Society for Immunology (FRG) con 6523 asistentes y la publicación *Abstracts, Fisher Verlag, Stuttgart, Progress in Immunology VII* (Springer-Verlag, Berlín); VIII Congreso de 1992 en Budapest del 23 al 30 de agosto, organizado por la Hungarian Society for Immunology con 4652

participantes y la publicación *Abstracts, Progress in Immunology VIII* (Springer-Verlag, Berlin); XIX Congreso del 23 al 29 de julio de 1995 con sede en San Francisco (Estados Unidos), organizado por la AAI, con 7725 asistentes y la publicación de *Immunology Highlights, Proceedings, Reports from the IXth International Congress of Immunology (The Immunologist, 3(1995), 168-281, 1995)*, en el que J. Natvig y B. Cinader fueron premiados por sus distinguidos servicios a la IUIS. El X Congreso Internacional tuvo lugar en Nueva Delhi (India) del 1 al 7 de noviembre de 1998 organizado por la Indian Immunology Society y el XI en Estocolmo del 22 al 28 de julio del año 2001 organizado por la Scandinavian Society for Immunology.

Otro de los campos de actuación más importantes de la IUIS fue la constitución de cinco comités con funciones variadas y complementarias, y cuyo fin último sería la internacionalización de la inmunología durante los períodos intercongresuales, estimulando la comunicación global entre científicos. Estos comités son el de nomenclatura, estandarización, educación, *simposia* y, finalmente, el comité de inmunología clínica que presidiría por vez primera J. Natvig. El nacimiento de un comité de nomenclatura, que tuvo en Z. Trnka a su primer presidente y en G. Torrigiani a su primer secretario, parecía lógico en una disciplina con un lenguaje muy técnico y en franca expansión en lo referente a los nuevos conceptos rápidamente emergentes. Así se establecieron una serie de recomendaciones y se buscó el consenso en temas como el sistema del complemento, las inmunoglobulinas y el sistema de histocompatibilidad humanos (HLA). La dificultad a la hora de unificar criterios en relación con la nomenclatura del complemento, los alotipos de origen humano y animal y las células linfoides citotóxicas, obligaron igualmente a la creación de subcomités. En la actualidad existen los siguientes subcomités de nomenclatura cada uno con un presidente: interleucinas, TCR, receptores para Fc, genes de la región variable de las inmunoglobulinas, CD, células cebadas o mastocitos, idiotipos, complemento y receptores para el complemento, HLA, alérgenos, especies no humanas, poblaciones de células B, lectinas y células dendríticas.

El comité de estandarización surgió igualmente como un imperativo a esta nueva disciplina fuertemente tecnológica, donde la cuantificación era el *leit motiv* de muchas pruebas de laboratorio. En este contexto de *tecnocracia* instrumental se estableció la distinción entre «estándares» para la cuantificación propiamente dicha y reactivos para los análisis o evaluaciones de naturaleza cualitativa. El reconocimiento de la extraordinaria importancia de la estandarización quedó plasmado ya durante el I Congreso en 1971 celebrado en

Washington donde se estableció una Secretaría Permanente de este comité al mando de I. Batty, cuya sede fueron los *Wellcome Research Laboratories* (Beckenham, Kent, UK), y cuya presidencia recayó en R. Ritts. Esta preocupación por la existencia de estándares internacionales y preparaciones de referencia en los laboratorios de análisis biomédicos arranca con la creación por la OMS en la década de 1920 del Comité de Expertos en Estandarización Biológica (ECBS). La Unidad de Inmunología de la OMS en estrecha colaboración con la División de Estándares Biológicos de Londres, se encargó de fabricar «reactivos para la investigación» con valor de estándares internacionales de referencia o *patrones*, y de ponerlos a disposición de investigadores para establecer correlaciones de los resultados de sus pruebas o tests de valoración analítica. Se sentaban así las bases para el control de calidad intra e interlaboratorios tomando precisamente como punto de partida estos controles internacionalmente reconocidos y consensuados. Un comité de revisión de estándares vela escrupulosamente por la aceptación y homologación de los estándares propuestos, labor que comparte con la OMS, la Asociación Internacional de Estandarización Biológica, la Asociación Mundial de Sociedades de Patología, los Comités Internacionales de Estandarización en Hematología y la Federación Internacional de Química Clínica. Los fines programáticos del comité de estandarización suponían satisfacer las demandas y la provisión de reactivos inmunológicos en cuanto a sus especificaciones, y especialmente estimular la investigación y el desarrollo de estándares inmunológicos muy específicos (particularmente ciertos autoanticuerpos y citoquinas), controlando el proceso de fabricación, análisis, almacenaje («estocage» es un barbarismo imperdonable) y distribución. Dentro de este comité de estandarización existen una serie de subcomités cada uno con su presidente: alérgenos, ANA, ANCA, biometría, citoquinas, inmunoglobulinas humanas, ICA y ARA, antígenos leucocitarios y serología bacteriana. En el caso de los autoanticuerpos y con fines de estandarización, los reactivos disponibles proceden de los *Centers for Diseases Control de Atlanta* (Estados Unidos) y de la *Netherlands Red Cross de Amsterdam* (Holanda).



Ivan Roitt

El comité de educación cuyo primer presidente fue Ivan Roitt, surgió desde la perspectiva de fomentar los intercambios entre los países miembros de la IUIS en todo lo relacionado con la enseñanza y formación teórica y práctica de la inmunología en los distintos niveles de educación (universitaria, postgrado) y en la posibilidad

real de transferir los nuevos avances tecnológicos a los países en vías de desarrollo [BAXTER, 2000].

La formación y capacitación profesional de inmunólogos en el extranjero provenientes de estos países, permitiría de este modo satisfacer este objetivo programático de transferencia tecnológica. Este esfuerzo contó con la financiación de la *Dutch International Aid Agency* dirigida por Karel W. Pondman, a través de la creación en Amsterdam del *International Training and Research Centre* (ITRC).

La génesis del comité de simposia fue la expresión del interés de la IUIS por propiciar el auge y la expansión de la inmunología, y la manifestación de una apuesta por el futuro. El espíritu aperturista de esta disciplina científica, acorde con los nuevos tiempos, se refleja en la concepción de los *simposia* donde dos terceras partes del total de inscripciones están reservadas a los investigadores e investigadoras más noveles, *id est*, iniciados en este campo apasionante, que ven así satisfecha la oportunidad de contactar con investigadores *seniors* de reconocido prestigio, rompiendo el hermetismo «endogámico» de algunos grupos de *elite*. Su primer presidente fue Klaus Rajewsky.



Klaus Rajewsky

El I simposio de la IUIS se celebró en Yugoslavia del 16 al 21 de Mayo de 1971 contando con 150 participantes (100 correspondieron a investigadores noveles) provenientes de un total de 22 países y llevó por título «*The biological significance of transplantation antigens*». El II simposio que tuvo su sede en la ciudad noruega de Gausdal del 4 al 9 de Abril de 1972 se tituló «*Genes and antibodies*». El III simposio celebrado en la ciudad rumana de Sinaia entre el 17 y el 20 de Septiembre de 1973 rezaba así, «*Differentiation and function of lymphoid cells*». Este mismo año la IUIS y la OMS organizaron conjuntamente en Santiago de Chile del 20 de Agosto al 1 de Septiembre, un curso y un simposio titulado «*Regulation of the Immune Response*» en el que los Dres. Moreno y Sorensen organizaron durante la primera semana una sesión sobre inmunología básica y métodos de uso extendido en inmunología siendo el español el lenguaje oficial de comunicación en dicho encuentro.

Existe también dentro de la IUIS un comité de inmunología veterinaria cuyo objetivo principal es ayudar y promover el estudio de la inmunología en los animales que tienen para el hombre un valor económico y sentimental. Para ello, este comité colabora con otros comités de la IUIS, crea

subcomités, nombra representantes y corresponsales en las sociedades nacionales de inmunología, organiza y favorece la celebración de *workshops* internacionales y encuentros o reuniones científicas, publica y difunde información y establece los cauces oportunos de relación y cooperación con aquellas organizaciones y grupos institucionales que se han destacado por su defensa e interés por la inmunología veterinaria. El presidente de este comité representa a la IUIS en el *International Council for Laboratory Animal Science* (ICLAS). Existen 8 subcomités cada uno con su correspondiente presidente: antígenos CD rumiantes, antígenos CD porcinos, antígenos CD aviáres, antígenos CD equinos, inmunoglobulinas humanas, bases de datos de citoquinas animales, educación y anticuerpos reactivos de reacción cruzada. Las revistas científicas diana que recogen las actividades de este comité y las investigaciones de sus miembros son fundamentalmente *Immunology Today*, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, y *The Immunologist*. Finalmente destacar que este comité de inmunología veterinaria ha patrocinado el *International Veterinary Immunology Symposia* constituido como reunión satélite de los diferentes congresos internacionales de inmunología: Guelph, 1986; Hanover, 1989; Budapest, 1992; Davis, 1995; Chandigarh (India), 1998 y Uppsala (Suecia), 2001.



Alain L. De Weck

La compleja coordinación administrativa de la IUIS recayó en Alain De Weck, cuya eficaz gestión le granjearía su nombramiento como secretario honorario.

El primer tesorero fue P. Miescher y Bernard Cinader asumió la presidencia de la IUIS en los años que precedieron a su formación y en los tres primeros años de su historia postconstitucional. A él le siguieron en la presidencia de la IUIS, John Humphrey (1974-77), Michael Sela (1977-80), Baruj Benacerraf (1980-83), Alain L. de Weck (1983-86), Gustav J.V. Nossal (1986-89), Jacob V. Natvig (1989-92), Henry Metzger (1992-95) y Tomio Tada (1995-98). El primer Consejo de la IUIS contó con los siguientes miembros: H. Ambrosius (DDR), G.L. Anderson (UK), A. Bussard (Francia), G.N. Cooper (Australia), S. Dray (Estados Unidos), B. Jankovic (Yugoslavia), H. Metzger (Estados Unidos), I. Moraru (Rumania), J. Natvig (Noruega), G.J.V. Nossal (Australia), K.W. Pondam (Holanda), H.G. Schwick (Alemania Occidental), M. Sela (Israel), M. Simonsen (Dinamarca), S. Slopek (Polonia) y Y. Yamamura (Japón). A partir

de 1974 siendo presidente John Humphrey y M. Sela vicepresidente, se incorporan nuevos miembros al Consejo: J. Cerottini (Italia), S. Dubiski (Canadá), M. Feldman (Israel), J. Gergely (Hungría), J. Lisowski (Polonia), D. Parrot (UK), J. Voisin (Francia) y O. Westphal (Alemania Occidental). La Federación Europea de la IUIS eligió a C. Steffen (Austria) como Presidente. A. Bussard fue nombrado Vicepresidente y fue el primer editor de la publicación *Immunology Letters* (publicada en asociación con Elsevier/North Holland Biomedical Press), que se convirtió de este modo en la revista científica de expresión y comunicación de la Federación Europea de Sociedades Inmunológicas, EFIS (una historia de la EFIS se puede encontrar en la página web <http://www.efis.org/>). Por su parte, la IUIS se encargó de la publicación de su revista, *The Immunologist*, en 1992. La edición corre a cargo de Hogrefe & Huber (Gottingen, Bern, Toronto y Kirkland), con una tirada de 5000 ejemplares por número que se distribuyen por todo el mundo, siendo el editor-jefe el profesor J. B. Natvig de Oslo. El IX Congreso Internacional de Inmunología de 1995 celebrado en San Francisco fue recogido en un número especial de esta revista titulado *Immunology Highlights* que comprende unas 30 revisiones de inmunólogos líderes en sus respectivos campos cubriendo todos los nuevos avances de la inmunología que fueron presentados en este congreso. La IUIS cuenta con cuatro federaciones regionales de sociedades inmunológicas: la Europea (EFIS), la Latinoamericana (ALAI), la Africana (FAIS) y la de Asia-Oceanía (FIMSA). Las diferencias científicas y económicas entre los distintos miembros, propicia en ocasiones dificultades de cooperación e integración de las federaciones regionales. Por ello uno de los fines de la IUIS es promover la organización y realización de encuentros científicos y cursos de carácter educativo. La *European Federation of Immunological Societies* (EFIS) se constituyó oficialmente en Amsterdam el 16 de septiembre de 1975. La EFIS ha celebrado sus reuniones en Estrasburgo (1973), Amsterdam (1975), Copenhague (1976), Budapest (1978), Estambul (1982), Interlaken (1984), Jerusalem (1985), Zagreb (1987), Roma (1988), Edimburgo (1990), Helsinki (1991), Barcelona (1994). La *Asociación Latinoamericana de Inmunología* (ALAI) fue fundada en 1984, sus estatutos reformados en 1987 y su incorporación a la IUS en 1987 en Zagreb. Sus respectivos presidentes han sido L. Cristina Giraudo Conesa de Argentina (1984-87), Nelson Mendes de Brasil (1987-90), Arturo Ferreira de Chile (1991-93) y E. García-Latorre (1994-96). La *Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania* (FIMSA) se fundó en febrero de 1992 cuando las sociedades de inmunología de Australia, China, Taiwan, India, Japón, Nueva Zelanda, Tailandia y Korea



G. P. Talwar

decidieron establecer una federación regional dentro del ámbito de la IUIS. Su primer presidente fue G. P. Talwar de la India y sus primeros vice-presidentes Wei Feng Chen de China y Takehiko Sasazuki de Japón.

Los estatutos de la FIMSA fueron ratificados durante el segundo encuentro del Consejo Ejecutivo celebrado en agosto de 1992 en Budapest. Esta federación ha organizado con éxito cursos de formación en inmunología básica y avanzada en Brisbane (octubre de 1994) y Beijing (octubre de 1996). El congreso inaugural de la FIMSA se celebró en diciembre de 1996 en Adelaida (Australia). La *Federation of African Immunological Societies* (FAIS) se fundó en 1992 con ocasión de su primer encuentro incorporándose a la IUIS en 1992 en Budapest (Hungría). Las sociedades nacionales fundadoras que constituyen el núcleo de la FAIS incluyen la Zimbabwean Immunological Society, la Kenyan Society for Immunology, la Nigerian Society for Immunology y la South African Society for Immunology. El segundo encuentro africano de inmunología tuvo lugar en 1994 en Nairobi y el tercero durante el mes de marzo de 1997 en Cape Town.

La IUIS cuenta además con cinco sociedades científicas internacionales como miembros afiliados: la International Society of Immunopharmacology (ISIP), la International Society of Development and Comparative Immunology (ISDCI), la International Association of Allergology and Clinical Immunology (IAACI), la International Society of Immunology of Reproduction (ISIR) y la Society for Mucosal Immunology (SMI). Tras una reunión especial dedicada a la inmunofarmacología celebrada en 1980 en Brighton (UK), la ISIP se constituyó oficialmente en un segundo encuentro que tuvo su sede en Washington DC (Estados Unidos) durante 1982. Los siguientes encuentros científicos de la ISIP tuvieron lugar en Florencia (Italia) en mayo de 1985, en Osaka (Japón) en 1988, en Tampa (Estados Unidos) en 1991 y en Praga (Chequia) en 1994. La ISIP se afilió a la IUIS en 1982. Esta sociedad cuenta con unos 500 miembros y es responsable financiero de la edición de las revistas *International Journal of Immunopharmacology* y *Advances in Immunopharmacology*. Presidentes de la ISIP han sido L. Chedid de Francia (1980-85), J. W. Hadden de Estados Unidos (1985-88), F. Spreafico de Italia (1988-91) y T. Kishimoto de Japón (1991-94). La fundación de la ISDCI data de 1978 y su afiliación a la IUIS se produjo en 1984. Cuenta con miembros pertenecientes a unos 40 países en los que existe una intensa actividad

docente e investigadora en los campos de la inmunología del desarrollo y la inmunología comparada. Lo que se plasma en la organización y celebración trianual de un Congreso Internacional y en la publicación de su revista oficial *Developmental and Comparative Immunology*. Además, los miembros de la ISDCI reciben regularmente al menos una vez al año un boletín de noticias de la sociedad. La IAACI cuya afiliación a la IUIS se produce en 1986, agrupa aproximadamente a 20.000 miembros repartidos en 42 sociedades científicas. Su fundación tiene lugar en 1951 durante su primer congreso celebrado en Suiza y desde entonces organiza congresos cada tres años. El 15 Congreso de la IAACI tuvo lugar en Estocolmo en junio de 1994 y el 16 Congreso tuvo por sede Cancún (México) en octubre de 1997. Al igual que las otras sociedades afiliadas a la IUIS, el interés de la IAACI se centra en aspectos educativos y de formación, estandarización, reconocimiento de los profesionales, etc., habiendo colaborado activamente junto con la IUIS en la organización de una reunión auspiciada por la OMS sobre inmunología clínica celebrado en Ginebra en enero de 1992. Su órgano de expresión oficial, cuya edición patrocina, es la revista *Allergy and Clinical Immunology News*. El año 1980 se funda oficialmente la ISIR y en 1992 se incorpora a la IUIS en calidad de miembro afiliado. Su primer congreso se celebra en París (1980), al que le siguen el de Kyoto (1983), Toronto (1986), Kiel (1989), Roma (1992), Washington (1995) y Nueva Delhi (1998). Esta sociedad patrocina dos publicaciones, el *Journal of Reproductive Immunology* y el *American Journal of Reproductive Immunology*. La SMI es la culminación lógica de la celebración de múltiples Congresos Internacionales de inmunología de las mucosas que comenzaron en 1973 con el primer congreso organizado por los Dres. Jiri Mestecki y Jerry McGhee en Birmingham (Alabama, Estados Unidos). A éste siguieron el de 1977 también en Alabama, el de Nueva York en 1982, Niagara Falls, NY en 1986, Londres en 1989, Tokio en 1990, Praga en 1992 y San Diego (California) en 1995. Sin embargo, la constitución oficial de esta nueva sociedad científica no se gesta hasta el congreso de 1987 nombrándose al efecto un Comité de Organización compuesto por los Dres. Charles Elson (Presidente), John Bienenstock, Jiri Mestecki, Pearay Ogra, Anne Ferguson, Robert Clancy y Warren Strober. Actualmente cuenta con unos 700 miembros. Sus intereses disciplinares pasan por fomentar el intercambio científico nacional e internacional en este campo de la inmunología, organizando foros de debate científico, congresos, workshops, cursos, seminarios, etc.

La inmunología en EE.UU.

La influencia de los laboratorios europeos de Berlín, Frankfurt, París y Viena que a finales del siglo XIX son punteros en bacteriología e inmunología (Emil von Behring, Robert Koch, Paul Ehrlich, Louis Pasteur, Ilya Metchnikof) con una sólida reputación e influencia en la comunidad científica internacional, fue patente en EEUU y, al igual que ocurrió en el Viejo Continente, los investigadores biomédicos de principios de siglo se interesaron por las enfermedades infecciosas e investigaron en las bases científicas de los métodos de inmunización con fines terapéuticos (inmunoterapia). Merece destacarse la figura de Theobald Smith que sin un período de formación europea hizo contribuciones notables en el campo de la bacteriología e inmunología americana en ciernes.



Theobald Smith

Sus investigaciones se centraron en el estudio de los mecanismos patogénicos de la infección cólerica en el perro, la transmisión por artrópodos vectores del agente causal de la fiebre del ganado, llegando a fabricar algunas vacunas que resultaron ser eficaces para el control de muchas infecciones. A él se debe la diferenciación, tan crucial desde el punto de vista inmunoserológico, entre antígenos bacterianos somáticos y flagelares, y la descripción de la transferencia diaplacentaria y calostrada de anticuerpos. Fue también el primero en describir el fenómeno de la anafilaxis en el cobaya y realizó muchas mejoras técnicas para la cuantificación de antitoxinas en sueros inmunitarios.

Los orígenes de la inmunología en Estados Unidos tienen que ver, pues, con la búsqueda de sueros antitóxicos con finalidad terapéutica humana y veterinaria, y serodiagnóstica. El otro terreno crucial para el desarrollo de la inmunología, íntimamente ligado a la clínica, es la alergología. Son muchos los médicos que comienzan a investigar en alérgenos a comienzos del siglo XX en América. Pero los dos más emblemáticos por sus aportaciones e influencia ulterior son Arthur F. Coca y Robert A. Cooke que estudian la patogenia de las reacciones alérgicas, descubren los anticuerpos bloqueantes (más tarde denominados IgG) y las denominadas «reaginas» o anticuerpos reagínicos (llamados después anticuerpos IgE). Esta orientación clínica de la investigación inmunológica en las primeras décadas del siglo XX se pone en evidencia con la creación en los departamentos de medicina de secciones o unidades de clínica alergológica en instituciones sanitarias tan importantes como The New York Post-Graduate Hospital, The University of Pennsylvania, los hospitales asociados a

Harvard, etc. En 1919 Coca establece un departamento de patología en Cornell que incorpora una unidad o división de inmunología siendo también Richard Weil y Elise L'Esperance algunos de los inmunólogos más relevantes. Esta disciplina, empero, continúa arrastrando el lastre de la microbiología y la patología, e institucionalmente se imbrica en los departamentos de patología o bacteriología en distintas instituciones académicas norteamericanas. La creación del primer departamento de inmunología en 1919 se debió a William Welch, fundador de la Facultad de Higiene y Salud Pública en la Universidad Johns Hopkins en Baltimore [MALKIN, 1999].



William Henry Welch

La influencia de la tradición alemana le llevó a establecer este departamento con carácter independiente siendo sus directores Carroll Gideon Bull, primero, y Roscoe Hyde, después. Las dificultades para la supervivencia institucional de este departamento como entidad académica diferenciada y autónoma fueron grandes y prueba de ello es que en 1946 pasa a formar parte nuevamente del departamento de bacteriología. En otros casos, como ocurre en Stanford bajo la dirección de W. H. Manwaring, existe un departamento denominado de bacteriología e inmunología.

Los primeros investigadores que dedican sus esfuerzos a la inmunología completan su formación en Europa. La legendaria frase de Sir Almroth Wright al afirmar que «el médico del futuro sería un inmunizador» cala en muchos de ellos. No en vano, el Departamento de Inoculación del St. Mary's Hospital de Londres dirigido por Wright era, a la sazón, uno de los emporios de investigación en vacunas más punteros del mundo y centro de recepción de multitud de investigadores.

Uno de sus discípulos, el Dr. Martin Synnott de Montclair procedente de New Jersey (Estados Unidos), propuso en 1912 la creación de una sociedad científica a la que bautizó como *Society of Vaccine Therapists* con la condición de que sus miembros fueran únicamente hombres y hubieran trabajado con Wright en Inglaterra. Estos criterios tan «restrictivos» no triunfarían sin embargo, y gracias al empuje del Dr. Gerald



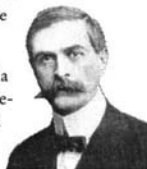
Almroth Edward Wright

Bertram Webb, médico y investigador procedente de Colorado Springs (Colorado), que también se formó junto a Wright, nacería la AAI de la que sería elegido su primer presidente durante el encuentro celebrado en Denver. En esta ciudad fundaría el prestigioso Instituto Webb-Waring que sustituyó a la antigua Fundación Colorado para la Investigación de la Tuberculosis, a lo que contribuiría también el Dr. James Waring (1883-1962). Éste cuando estaba estudiando en la Universidad Johns Hopkins, eligió Colorado para curarse de una tuberculosis, tras lo cual reanudó sus estudios de Medicina en la Universidad de Colorado, y tras licenciarse se especializó en Medicina Interna [PATON, 1993].

Inicialmente la AAI contó con 52 miembros que se convertirían rápidamente en 60 con su constitución formal durante la reunión de la *American Medical Association* en Minneapolis el 19 de junio de 1913. En 1914 se celebraría la primera reunión de la AAI en Atlantic City. Y en 1916 aparecería el primer número del *Journal of Immunology*, órgano oficial de expresión de la asociación y también su principal carga económica: en 1942 los costes de edición suponían 2.565 dólares frente a los aproximadamente 3 millones de dólares que acarrear en 1992. Los gastos de la asociación al margen de la publicación de esta revista eran, en esos mismos años de comparación, de 169 y unos 800.000 dólares, respectivamente. A partir de 1919, las reuniones anuales de la AAI tendrían una duración de dos días en vez de uno. Uno de los primeros objetivos de esta asociación fue el de establecer vínculos o lazos profesionales con otras sociedades científicas nacionales a través de la organización de encuentros conjuntos. Así, en el período que va desde 1920 a 1937 se celebraron reuniones conjuntas de un día de duración con la *American Association of Pathologists and Bacteriologists*. De 1938 a 1942, las reuniones conjuntas de la AAI fueron con la *American Society of Experimental Pathologists*. Al llegar a 1942, la AAI contaba ya con 242 miembros. Un hecho relevante en la historia de la AAI es la decisión tomada en este año de entrar a formar parte como miembro de la *Federation of American Societies for Experimental Biology* (FASEB), fundada en diciembre de 1912, en un intento de buscar nuevas direcciones en la inmunología que en esos momentos parecía conceptualmente agotada. Además de la AAI, la FASEB englobaba a su vez a las siguientes sociedades científicas: The American Physiological Society fundada el 30 de diciembre de 1887 e incorporada el 2 de junio de 1923, la American Society for Biochemistry and Molecular Biology fundada el 26 de diciembre de 1906 e incorporada el 12 de septiembre de 1919, la American Society for Pharmacology and Experimental

Therapeutics fundada el 28 de diciembre de 1908 e incorporada el 19 de junio de 1933, la American Society for Investigative Pathology fundada en diciembre de 1900 y reincorporada en 1992, el American Institute of Nutrition fundado el 27 de septiembre de 1928 y miembro de la Federación en 1940, *The American Society for Cell Biology* fundada el 9 de enero de 1960 y miembro de la Federación desde el 1 de julio de 1991, la Biophysical Society fundada el 5 de febrero de 1958 e incorporada el 5 de mayo de 1959, y la American Association of Anatomists organizada el 17 de septiembre de 1888 y miembro de la Federación en 1993.

El año 1922 es decisivo para el nacimiento de la inmunoquímica en Estados Unidos coincidiendo con la llegada al Instituto Rockefeller de Nueva York de Karl Landsteiner que en 1930 recibiría el Premio Nobel de Medicina y Fisiología por sus contribuciones en el campo de la inmunohematología.



Karl Landsteiner

Tras su importante labor europea con el descubrimiento de los principales antígenos eritrocitarios en 1900 (sistema ABO), la descripción con Philip Levine de los antígenos eritrocitarios M, N y P en 1926, y del sistema Rh junto a Alexander Wiener, Landsteiner recaló en la inmunología y en 1942, con Merrill Chase, hizo aportaciones significativas al conocimiento de la dermatitis de contacto y de los mecanismos de transferencia pasiva mediada por células inmunitarias en los fenómenos de hipersensibilidad retardada o diferida (DTH).

El paréntesis obligado impuesto por la II Guerra Mundial supuso un serio varapalo a los afanes expansionistas de la AAI, y un retroceso preocupante de las organizaciones de carácter científico y de sus actividades programáticas. El esfuerzo presupuestario e investigador durante los años que duró la conflagración bélica estuvo dirigido a mejorar los problemas logísticos y el resultado de la guerra. El 6 de diciembre de 1941 se encomendó la dirección del Proyecto Manhattan para la producción de bombas atómicas a Vannevar Bush, máximo responsable del *Office of Scientific Research and Development* [ZACHARY, 1999]. La financiación inicial de dicho proyecto con cargo a los fondos del gobierno federal norteamericano que había sido presupuestada en 6000 dólares, acabó disparándose finalmente hasta los 2000 millones de dólares. Tras el final de este conflicto armado internacional, los *National Institute of Health* (NIH) que habían sido fundados en 1930,



Vannevar Bush

experimentaron una expansión sin precedentes catapultando el desarrollo de las ciencias biomédicas.

El progreso de las ciencias del cuerpo y de la vida después de la II Guerra Mundial se vio favorecido en gran medida por la promoción de la utilización creciente de técnicas físicas en el campo de la instrumentación biomédica, en un intento de lograr un beneficio para el «bienestar de la humanidad» a partir de los principios de la física atómica, y de este modo recuperarla para uso civil. Ya en el siglo XIX, se habían desarrollado multitud de instrumentos de relevancia en medicina diagnóstica. Piénsese, por ejemplo, en la invención del electrocardiógrafo por Willem Einthoven (1860-1927) que permitió a fines del siglo pasado obtener los primeros registros de la actividad electrofisiológica del corazón, lo que le valió recibir el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1924. El desarrollo de la investigación en la postguerra en el contexto de una cooperación científica internacional cada vez mayor y más interdependiente, permitió disponer de un excedente de equipos electrónicos como amplificadores y sistemas de registro de señales eléctricas. Ello explica que durante la década de los cincuenta dentro del marco de la industria o trabajando de forma autónoma, muchos técnicos e ingenieros comenzasen a investigar y a modificar los equipos médicos disponibles, aunque los resultados fueron realmente decepcionantes. La causa de ello estribó en un problema de comunicación de las compañías dedicadas a la fabricación de instrumentación biomédica con los médicos y los gestores y equipos directivos de los hospitales que por lo general no les prestaron su atención y apoyo. Además, existía la dificultad de aplicar en el campo de la fisiología los mismos principios de medición que se empleaban para los parámetros físicos. En la década de los sesenta, este escenario cambió drásticamente debido sobre todo a la ayuda del gobierno a través de la NASA (*National Aeronautics and Space Administration*) que hizo posible la toma de conciencia de la necesidad del trabajo en equipo entre técnicos, ingenieros y médicos, lo que se plasmó en la constitución de nuevas asociaciones y la formación de subgrupos específicos de colaboración. La monitorización de los parámetros fisiológicos de los astronautas en sus viajes espaciales a la que obligaban los programas Mercurio, Geminis y Apolo, se tradujo en una importante inversión para investigación y desarrollo, algunos de cuyos resultados son todavía de aplicación en la actualidad². Así se desarrollaron los programas de medicina aerospacial no sólo en la NASA sino también en los hospitales y las universidades donde se sentaron las bases para la creación de planes de estudios de ingeniería biomédica.

Antecedentes y contexto internacional de la inmunología

En el estudio presente nos centraremos ahora en el origen internacional de la inmunología en Estados Unidos a partir de 1945 coincidiendo con el fin de la II Guerra Mundial. Es éste un año «mítico» en dos sentidos fundamentalmente y supone la consolidación de la inmunología estadounidense. Uno tiene que ver con la disponibilidad del primer antibiótico, la penicilina, que representa una conquista de la Medicina en el campo de las infecciones. El otro, que nos interesa más para el objeto de esta investigación, es la publicación del artículo «*Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides*» del que son autores Colin M. MacLeod, Richard G. Hodges, Michael Heidelberger y William G. Bernhard (*Journal of Experimental Medicine* 82, 1945, 445-465) que marca un hito o jalón en la investigación de la inmunidad antiinfecciosa, más concretamente en la lucha contra la *temible* neumonía neumocócica, pero que a la vez supone una de las primeras publicaciones sobre los antígenos del neumococo.

Los trabajos pioneros que Sir Almroth Wright comenzó en 1911 sobre vacunas muertas por el calor, adolecían de una adecuada estandarización (cepas de laboratorio inmunizables, dosis e inoculaciones del antígeno, variabilidad de los controles, etc.). En esta época, Michael Heidelberger estaba realizando su tesis para doctorarse en química por la Universidad de Columbia [STACEY M., 1994]. Con una sólida formación en inmuoquímica, su labor científica inicial discurre a partir de 1912 en el Instituto Rockefeller de Nueva York investigando en la respuesta inmunitaria antineumocócica al igual que el equipo de Oswald Avery. Su interés radica en el estudio de los antígenos del neumococo dentro de un proyecto ambicioso que continúa en 1928 en el College of Physicians and Surgeons de la Universidad de Columbia, en estrecha colaboración con investigadores del Rockefeller. Hacia finales de la década de 1920 se había podido demostrar que los anticuerpos de conejo eran capaces de unirse al polisacárido capsular del *Streptococcus pneumoniae*. También se sabía que este polisacárido variaba antigénicamente dependiendo de la cepa estudiada y en virtud de esta variación antigénica se establecieron diferentes tipos antigénicos de neumococos hasta los 84 que existen en la actualidad. La infección natural por el neumococo provoca una inmunidad específica del tipo antigénico inductor. Heidelberger junto con Elvin Kabat y Manfred Mayer estudiaron en profundidad la reacción de precipitación cuantitativa [FEIZI y LLOYD, 2001]. En 1930 Thomas Francis, Jr. y William S. Tillet descubrieron la antigenicidad en el hombre del polisacárido capsular del neumococo *per se*, en estado puro, sin



Oswald Avery

necesidad de ningún portador (proteína o *carrier*). Así pudo confirmarse en diversos estudios con animales de laboratorio y en ensayos llevados a cabo en unos 100.000 voluntarios sanos. Uno de los investigadores del Instituto Rockefeller, Colin M. MacLeod, se incorporó en 1941 a la Universidad de Nueva York como Director de la Comisión de Neumonía del Consejo de Epidemiología del Ejército. En 1944 se unió a Oswald Avery y a

Maclyn McCarty, y este equipo demostraría que el ácido desoxirribonucleico (DNA) era el responsable de la transformación de una cepa avirulenta no capsulada del neumococo en la forma virulenta capsulada.

En el campo de la inmunopatología, el liderazgo correspondió durante la década de 1920 a Louis Dienes y E. W. Schoenheit, y en la de 1930 a Arnold Rich que investigó en inmunología celular, y a Ernest Witebsky que comenzó los estudios de autoinmunidad [GALLAGHER, GILDER, NOSSAL y SALVATORE, 1995].

La disponibilidad a partir de 1945 de la penicilina disminuyó el interés por la investigación de la vacuna antineumocócica hasta que gracias a Robert Austrian y otros investigadores esta vacuna cobró nuevamente fuerza. La investigación sobre la respuesta inmune a los polisacáridos del neumococo con vistas a la obtención de vacunas seguras y efectivas, tuvo su continuación en la búsqueda de una vacuna contra el meningococo. Esta bacteria posee también una cápsula polisacárida cuya estructura química varía de unas cepas a otras lo que da lugar a distintos tipos antigénicos. En 1975 se concede en Estados Unidos la licencia para su utilización en seres humanos y dos años después se aprueba la vacuna antineumocócica.

Prolegómenos históricos de la Inmunología en España



Jenner vacunando contra la viruela

En el año 1998 se conmemoraron los 200 años de la publicación de la obra de Edward Jenner, *An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae*. Esta efemérides marca sin duda el inicio histórico de una nueva especialidad: la Inmunología. Dos años antes, más concretamente el 14 de mayo de 1796, Jenner

había vacunado a un niño de 8 años llamado James Phipps, empleando el virus de la viruela vacuna y 6 semanas después inocularle el virus de la viruela humana. El niño no desarrolló la temible enfermedad y el «principio de inmunidad de Jenner» sentó las bases de lo que cien años más tarde Luis Pasteur denominaría, en honor de este médico, vacunación.

No se sabe con total seguridad la manera en que esta conquista preventiva de la Medicina fue introducida en España. Sí existe consenso en cuanto a que el método profiláctico de la vacunación antivariólica fue grandemente impulsado en suelo patrio por Francisco Piguillem y propagado por las posesiones españolas de ultramar gracias a la célebre Real Expedición Marítima de la Vacuna dirigida por el alicantino Xavier de Balmis y Berenguer (Alicante 1753 - Madrid 1819). Iniciada en 1803 para extender la nueva práctica preventiva de la viruela, que había causado grandes estragos en la infancia durante el siglo XVIII, la decisión del Rey Carlos IV supuso una de las iniciativas sanitarias más beneficiosas para la población de América y Asia. Una corbeta, denominada María Pita, zarpó de A Coruña el 30 de noviembre de 1803 con un equipo formado por dos cirujanos, cinco médicos, tres enfermeros (Basilio Bolaños, Pedro Ortega y Antonio Pastor) y 22 niños expósitos (los «niños vacuníferos») del Hospicio de Santiago de Compostela, todos ellos bajo la dirección de Francisco Xavier Balmis, y José Salvany Lleopart como subdirector. El contingente humano transportaba una carga de linfa de vacuna preservada entre placas de vidrio selladas, y varios miles de ejemplares de un tratado que explicaba cómo vacunar y conservar la linfa. Para la práctica vacunal se siguió la técnica «brazo a brazo» de Jenner que permitía mantener el virus mediante pases de niño a niño. La magnitud del evento ha tenido honda repercusión política. En virtud del Real Decreto 211/2003, de 21 de febrero, publicado en el BOE del 28-02-2003, se crea la Comisión nacional organizadora del bicentenario de la Real expedición filantrópica de Francisco Xavier Balmis para llevar la vacuna de la viruela a América y Filipinas.

Diversos brotes siguieron a los azotes de viruela como fueron los de fiebre amarilla (1800-1804) que, procedente de Cuba, llegaría hasta Andalucía y alcanzaría a las costas de los Reinos de Murcia y Valencia; o el cólera morbo asiático que a través de Europa se asienta en Galicia allá por 1833. La figura que logra aglutinar en España durante el siglo XIX las ideas en ciernes para el desarrollo de la Microbiología y la Inmunología es el catalán Jaume Ferrán i Clúa (1852-1929) que contó con el respaldo de los grandes inmunólogos y microbiólogos de su tiempo: Elie Metchnikoff, Paul Ehrlich, Emil Roux y muchos



Ramón Turró i Darder
(1854-1926)

otros. A él se debe el descubrimiento de la primera vacuna química contra el cólera que demostró ser eficaz para prevenir esta enfermedad que por entonces causaba tantos estragos. Tomando como modelo el Instituto Pasteur de París y a instancias del propio Ferrán, en 1886 se crea el Laboratorio Microbiológico Municipal de Barcelona. Ferrán fue su primer Director y luego le siguió Ramón Turró.

La Guerra Civil desmantela el Laboratorio Microbiológico Municipal y otras instituciones y centros de investigación de la naciente inmunología española. Y con ella quedan abortadas las ilusiones y los proyectos de una buena parte de jóvenes y brillantes científicos que desde diversas disciplinas (bacteriología y parasitología, bioquímica y fisiología, y neurohistopatología) representan el mejor haber de nuestro capital humano en cuanto a ciencia biomédica se refiere [BARONA VILAR, 1998]. Y toda esta pléyade pivotando sobre la influencia del Nobel español Santiago Ramón y Cajal, que sólo tangencialmente recaló en la inmunología experimental.

Parece claro, pues, por lo menos en España y así va a suceder también en el resto del mundo y de la comunidad científica internacional, que el desarrollo moderno de la inmunología arranca de la Microbiología ligada en sus inicios más tempranos a la mentalidad higiénico-sanitaria en aquellos instantes imperante; y siempre a la par del avance y el desarrollo de nuevas tecnologías en el campo del diagnóstico. A mediados del siglo XX, Jordi Gras i Riera, médico y farmacéutico, nacido en 1915 en Barcelona, emprende en España los primeros estudios sobre las proteínas plasmáticas, especialmente las inmunoglobulinas, trabajando como afirma Teresa Gallart «con total escasez de medios», en el Instituto Municipal de Investigaciones Médicas de la Diputación de Barcelona [GALLART, 1980]. Su libro *Proteínas plasmáticas*, editado en Barcelona en 1961 por la editorial Jims, es un clásico. En 1960 publica en la prestigiosa revista británica *Nature*, volumen 210, número 230, un artículo histórico que lleva por título «Antibody inhibition by a minimal dose of antigen and response to a sudden increase of the dose».



Jordi Gras i Riera

En Madrid, el Dr. Fernando Ortiz Masllorens en la Fundación Jiménez Díaz es el genuino impulsor de la inmunología.

El origen de la comunidad científica inmunológica española: La Sociedad Española de Inmunología

En España, con su secular retraso histórico, nace la *Sociedad Española de Inmunología* (SEI) en 1975 [ORTIZ MASLLORENS, 1990]. La American Association of Immunologists se creó en 1913 y la British Society for Immunology en 1956. El I Congreso Internacional de Inmunología, auspiciado por la recién constituida International Union of Immunological Societies (IUIS), se celebra en Washington en agosto de 1971. La labor ingente y el interés generoso de un gran número de inmunólogos propició que en diciembre de 1974 y fruto de una reunión en Madrid con ocasión de un *Symposium Internacional sobre las bases inmunobiológicas de las enfermedades del tejido conjuntivo*, se creara una comisión gestora y el resultado final fue la constitución de la SEI en diciembre de 1975 en los locales del «Casal del Médico» de Barcelona, y la celebración de su I Congreso Nacional. Dos hitos han marcado, desde entonces, la historia de la SEI en su desarrollo, consolidación y logros alcanzados. Y son el reconocimiento oficial de la Inmunología como Especialidad Médica en 1978 y en 1986 como Área de Conocimiento en la Universidad.

La colaboración de la SEI a nivel internacional se plasmó con su pertenencia a partir de 1979 como miembro de pleno derecho de la IUIS (*International Union of Immunological Societies*), fundada en 1969 y cuyo primer congreso se celebró en Washington en 1971, organizado por la American Association of Immunologists, en el que participaron aproximadamente 3400 congresistas. Más tarde se integraría en la EFIS (*European Federation of Immunological Societies*). La SEI organiza anualmente sus Congresos Nacionales y en su seno acoge, por su evidente carácter interdisciplinar, no sólo a médicos sino también a biólogos, bioquímicos, farmacéuticos, etc. Algunos de sus miembros más cualificados han formado parte de diferentes grupos o talleres de trabajo (*workshops*) internacionales y contribuido decisivamente al empuje de la inmunología a nivel europeo, organizando simposia de alto nivel, workshops inmunológicos, ...

NOTAS

1. Este trabajo está dedicado a la memoria del profesor Mirko Drazen Grmek (1924-2000), al que tuve la suerte de conocer, una personalidad extraordinaria como científico y como ser humano.

2. El primer programa DBase fue el Dbase III, y representó un problema para la serie Voyager puesto que su diseño (la información estaba digitalizada) permitía conservar dicha información ingente. De hecho, incluso hoy en día se sigue analizando escrupulosamente esta información en la NASA. El programa Dbase surgió precisamente para almacenar toda esa enorme información y de este programa matriz derivarán todos los demás de la serie Dbase.

BIBLIOGRAFÍA

- BARONA VILAR, J.L. (1998) *La Doctrina y el Laboratorio. Fisiología y Experimentación en la Sociedad Española del Siglo XIX*.
- BAXTER, A.G. (2000) *Germ Warfare. Breakthroughs in Immunology*. NSW, Australia, Allen & Unwin.
- BRENT, L. (1997) *A History of Transplantation Immunology*. San Diego, CA, Academic Press.
- CINADER, B. (1992) «The origins and early years of IUIS». *Immunology Today* 13(8), 323-326
- EISENBERG, D. (2003) «The discovery of the {alpha}-helix and {beta}-sheet, the principal structural features of proteins». *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2003, Sep 9.
- FEIZI, T. & LLOYD, K.O. (2001) «An appreciation of Elvin A. Kabat (1914-2000): scientist, educator, and a founder of modern carbohydrate biology». *Glycobiology* 11(4), 15G-18G
- GALLAGHER, R.B. & GILDER, J. & NOSSAL, G.J.V. & SALVATORE, G. (1995) *Immunology. The Making of a Modern Science*. London, Academic Press.
- GALLART M.T. (1980) «Antecedentes históricos de la Inmunología en España». *MIR. Med. Postgr.*, 2, 48-54
- GRMEK, M.D. (1992) *Historia del SIDA*. Madrid, Siglo veintiuno de España editores, S.A.
- MALKIN, H.M. (1999) «The legacy of William Henry Welch». *Ann Diagn Pathol.*, 4(4), 267-77
- MARSH, R.E. (1971) «Robert Brainard Corey: August 19, 1897-April 23, 1971». *Biogr Mem Natl Acad Sci.*, 1997,72, 51-68
- MAZANA, J. (1992) «Entre los vasos quilíferos de Aselli y el cultivo de órganos de Carrel: La linfa contiene linfocitos.» *Inmunología*, Eds. Doyma, 11(2), 72-82.
- MAZANA J. (1993) «Linus Pauling: Un Gigante de la Ciencia del siglo XX». *Mundo Científico*, 13(132), 148-151.
- MAZANA J. (2002) «Max Perutz in memoriam». *JANO, Medicina y Humanidades*, 63(1454), 25.
- MAZANA J. (2003) «La carrera hacia la doble hélice. Un duelo de titanes». *Periódico El DIA, sábado 3 de mayo 2003, suplemento semanal*, pp. 1-3
- MAZANA J. (2003) «La hélice dorada». *Medicina Clínica*, 121(11), 431-432.
- MAZUMDAR, P.M.H. (1989) *Immunology 1930-1980. Essays on the History of Immunology*. Toronto, Wall & Thompson, Inc.

- MAZUMDAR, P.M.H. (1995) *Species and Specificity. An Interpretation of the History of Immunology*. Cambridge, Cambridge University Press.
- MOULIN, A.M. (1991) *Le dernier langage de la médecine. Histoire de l'immunologie de Pasteur au Sida*. París, Presses Universitaires de France.
- ORTIZ MASLLORENS, F. (1990) «La Sociedad Científica y sus actividades». En: A. Berguer. *Especialidades Médicas. Inmunología*, 20. «Serie Monográfica». Madrid, Consejo General de Colegios Médicos de España, pp. 33-41.
- PATON P. (1993) «*A Medical Gentleman: James J. Waring, M.D.*». Denver, Colorado History Society.
- SILVERSTEIN, A.M. (1989) *A History of Immunology*. San Diego, CA., Academic Press.
- SILVERSTEIN, A.M. (2002) *Paul Ehrlich's Receptor Immunology. The Magnificent Obsession*. London, Academic Press.
- STACEY, M. (1994) «Michael Heidelberger - 29 April 1888-25 June 1991». *Biogr Mem Fellows R Soc.*, 39, 179-97
- ZACHARY, G.P. (1999) «*Endless Frontier: Vannevar Bush, Engineer of the American Century*». Cambridge, MIT Press.