REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE SEVILLA

DISCURSO DE RECEPCIÓN DEL ACADEMICO ELECTO

Prof. Dr. D. José Peña Martínez

SISTEMA INMUNOLÓGICO, GUARDIAN DE NUESTRA IDENTIDAD: ÉXITOS Y FRACASOS

CONTESTACIÓN DEL ACADEMICO NUMERARIO

Ilmo. Sr. Prof. D. Pedro Sánchez Guijo

PALABRAS FINALES

Excmo. Sr. Prof. D. Jesús Castiñeiras Fernández

Presidente de la Real Academia de Medicina de Sevilla



SEVILLA, 9 DE MARZO DE 2014

DEDICATORIA: a cada una de mis ocho nietas:
Victoria, Cristina H., Cristina P., Isabel, Carla,
Marta, Paloma y Claudia.

INDICE

INTRODUCCIÓN 9

FUNDAMENTOS DE LA INDIVIDUALIDAD HUMANA 15

Identidad psicológica 15

Identidad biológica 16

¿Qué es lo propio para el Sistema Inmunológico? 17

¿Cómo defendemos nuestra identidad biológica? 19

¿Cómo se coordina el Sistema Inmunológico con el cerebro? 20

¿Respeta el Sistema Inmunológico al cerebro? 21

Psico-neuro-Inmunología, una nueva Ciencia 22

¿Cuál es el sello de la individualidad biológica? 24

Moléculas HLA como marcadores de individualidad biológica. ... 25

Tipos de moléculas HLA. 27

¿Cómo se han generado las diferentes moléculas HLA? 28

¿Cambia nuestra identidad biológica a medida que crecemos? 30

ACEPTACIÓN DE LO PROPIO: TOLERANCIA INMUNOLOGICA 32

El timo como escuela de aprendizaje de lo propio 33

Médula ósea: unidad de apoyo en el aprendizaje de lo propio 34

¿Cómo se mantiene la tolerancia a lo largo de la vida? 34

HLA-G: molécula tolerógenica por excelencia 36

Tolerancia entre feto y madre, papel del HLA-G 36

¿Cómo inducir tolerancia en adultos? 38

CONFLICTOS ENTRE IDENTIDADES 41
Personas y microbios, dos identidades en difícil equilibrio 41
Microbios patógenos, nuestros peores enemigos 42
Microbios beneficiosos 43
Fronteras entre lo propio y extraño, nuevo paradigma 44
Paradigma de la discontinuidad inmunológica 45
Paradigma del daño en tejidos 45
¿Cuáles son los mecanismos de defensa frente a los microbios? 46
Primera barrera defensiva 46
Segunda barrera defensiva 46
Tercera vía de defensa. 47
Cambios de identidad, estrategia de los microbios 47
Pandemia de sida como reto médico y social 48
¿Cómo enmascara su identidad el VIH para infectar y matar? 49
HLA-G e infección por VIH 50
Camuflaje de identidad del VIH como problema para la vacuna . 51
Vacunas contra el SIDA, nuevos abordajes del grupo español 52
Vacuna personalizada con virus autólogos 52
Vacuna terapéutica usando virus de la viruela 55
Trasplante: conflicto entre identidades distintas 57
Estudio de las moléculas HLA en trasplantes 60
HLA-G en trasplantes de corazón 60
Atasco de identidades en el uso de células madre 61
Conflictos de identidades en trasplantes de cara 62
Autoinmunidad: conflicto Sistema Inmune con su propio cuerpo 63

Autoinmunidad y HLA 65
Espondilitis anquilosante asociada a DRB1.01 66
EPILOGO 67
BIBLIOGRAFÍA 68
DISCURSO DE CONTESTACIÓN Por el Ilmo. . Dr. Pedro Sánchez Guijo …… 78
PALABRAS FINALES Por el Excmo. Sr. Dr. D. Jesús Castiñeiras Fernández..88

INTRODUCCIÓN

Excmo. Sr. Presidente
Dignísimas autoridades
Ilustrísimos Sres. Académicos
Señoras y Señores
Amigos y familiares

Todos tenemos días trascendentes o de especial relevancia a lo largo de nuestras vidas. El día que nacemos, el día que hemos salido ilesos de un accidente o de una grave operación quirúrgica. Yo quiero enmarcar el día de ingreso en esta Real Academia de Medicina de Sevilla, como uno de esos días memorables, que han marcado mi vida e incluso la de mi familia.

Este día lo recordaré con orgullo por el alto prestigio que esta Institución tiene desde hace 300 años, y además, porque interpreto que la propuesta de ingreso emana de la generosidad de los ilustres académicos que votaron favorablemente mi candidatura.

Permitidme que por este honor exprese mi agradecimiento al Excmo. Sr Presidente Jesús Castiñeiras Fernandez, al mismo tiempo que le desee, por haber sido elegido recientemente, todo lo mejor al frente de esta centenaria Institución.

Quiero también tener unas palabras de recuerdo y de agradecimiento al Prof. Hugo Galera, que con tanto acierto llevó el timón de esta Academia y en cuyo periodo de mandato tuve la suerte de ser elegido. Todos le estamos agradecidos por el gran esfuerzo y trabajo realizado, del que ahora todos somos beneficiarios.

Esto, en mi caso, nos estimula a seguir trabajando, ahora en una dimensión distinta a lo que normalmente hemos venido haciendo. Hasta ahora dándole vueltas a las esquinas de cada una de las moléculas que componen el sistema inmunológico en los sótanos de los laboratorios. Ahora por el contrario en esta Real Academia a la luz del día en conexión con la Cultura y la sociedad en su conjunto preguntarme por el sentido de esas moléculas en la enfermedad y en el mantenimiento y defensa de la vida. Esa vida que se nos da gratis como un regalo y ahora todos tenemos la responsabilidad de proteger y defender. Además, como médicos tenemos sobreañadida la noble tarea de mantener la vida a salvo de nuestros conciudadanos.

No olvidemos que la salud, junto con la libertad, es lo más preciado que tenemos. Así lo decía García Márquez en boca del protagonista de su primera novela "La vida es la cosa que mejor se ha inventado".

No puedo hablar de mi predecesor en esta plaza de Inmunología Médica porque afortunadamente no ha quedado vacante por la muerte de ningún académico, como en la mayoría de los casos ocurre en las Reales Academias. Sin embargo sí quiero referirme para agradecer su apoyo, aunque de forma muy breve, a los tres profesores y maestros que he tenido y a los que tanto les debo. Son, Juan Peña, que fue mi maestro de escuela y a la vez mi padre, por su entrega total a la familia y a su tarea docente con amor, y nunca por obligación. Al Prof. Carlos Osorio que como catedrático de Fisiología y Bioquímica me inició en la Facultad de Medicina de Granada por la curiosidad investigadora en Bioquímica. Al Prof. Hilliard Festenstein con quién participé en el apasionante proyecto del arranque de la Inmunología de los trasplantes en el London Hospital Medical College de Londres, a donde tuve la suerte de llegar hace 45 años, con una beca de la Fundación Wellcome.

De manera muy especial, quiero expresar mi agradecimiento a los académicos Pedro Sánchez Guijo, Jose Luis Serrera Contreras y Carlos Pera Madrazo que hicieron en su día la propuesta de ingreso como Académico a favor de quien les habla.

Al Prof. Pedro Sánchez Guijo le conozco y admiro desde hace muchos años cuando ejercía su actividad clínica en Córdoba. Entonces, con su ejemplo y buen hacer, pude entender al enfermo plenamente como persona y también pude apreciar su extraordinaria labor como Inmunólogo Clínico, pionero en esta disciplina en España.

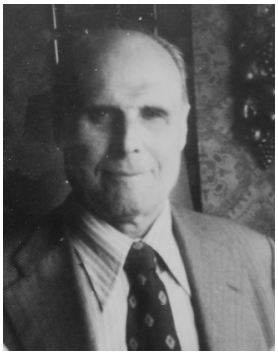
Al Dr. José Luis Serrera a quién desde que le conocí, hace mucho tiempo, le tengo una enorme simpatía por sus aportaciones en Bioquímica Clínica, siempre tratando de encontrar soluciones diagnosticas en tiempos verdaderamente complejos cuando no existía el alto nivel tecnológico de hoy; nuestra amistad se ha mantenido entre nosotros hasta la actualidad.

Al Dr. Carlos Pera no sólo le agradezco su amistad, sino la salud misma porque me ha operado tres veces. Me salvó de un grave tumor de recto y por tanto soy consciente de que le debo la vida, que es lo más preciado que ahora tengo y de lo que le estaré siempre agradecido.

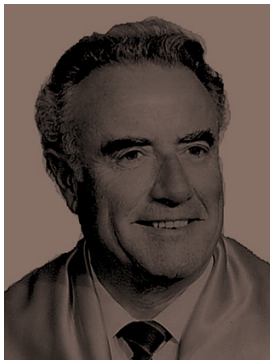
Espero no defraudar la confianza puesta en mí por todos ellos e indicar que mi entrada en esta Real Academia representa un estímulo que utilizaré para seguir construyendo mi propio proyecto personal en este nuevo marco filosófico, científico y cultural.

Pienso que no se entiende un médico ni un científico lejos de preocuparse por el entorno cultural propio del tiempo en el que se vive. Como a la inversa, tampoco se entiende la Cultura al margen de los conocimientos científicos. Y es que la Ciencia y la Cultura no son antagónicas. Más bien son dos caras de una misma realidad, siempre en busca de la verdad y las bases que fundamentan la vida misma.

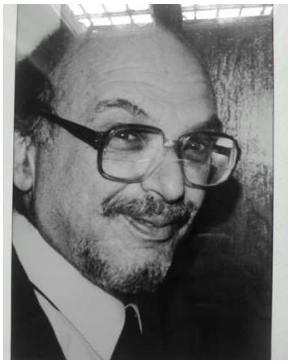
Maestros de la juventud, doctorado y postdoctorado



Juan Peña Rescalvo
Maestro



Carlos Osorio Peláez
Profesor y Académico



Hilliard Festenstein
Profesor

La Ciencia médica pura sin su componente Cultural y Humano es un valor estéril y vacío. Al igual que lo es la Cultura sin la Ciencia. Cultura y Ciencia, que se ignoran no son ni Cultura ni Ciencia relevantes.

Es cierto que a partir del siglo XVIII se inicia la separación entre filósofos y científicos. Los primeros más preocupados por la reflexión racional de los acontecimientos y los segundos por la aplicación del Método Científico y en la obtención de pruebas y resultados de sus hipótesis preconizados un siglo antes por Descartes en el Discurso del Método. En esta obra se define por primera vez las reglas del método científico para dirigir la razón y buscar la verdad que conduce al conocimiento de nuestra realidad dentro del cosmos.

La separación entre Ciencia y Filosofía es hoy muy profunda y esto no es bueno. Tuvo su justificación como estrategia liberadora de la incipiente Ciencia basada en el método científico, de las ataduras de la filosofía. Sin embargo ahora que existe un clima de máximo respeto y tolerancia entre científicos y filósofos, se hace necesario la conjunción de ambas áreas del saber. Es precisamente en el seno de esta Real Academia donde se debe de dar este acercamiento enriquecedor de ambos campos del saber. Tarea ésta a la que desde este momento pienso sumarme de manera entusiasmada.

Como discurso de ingreso trataré sobre las bases biológicas de nuestra identidad personal. En concreto sobre el papel que el sistema inmunológico juega en la defensa íntima de los individuos. Por ello, esta conferencia que someteré a la consideración a los señores académicos la he titulado "Sistema inmunológico, guardián de nuestra identidad: éxitos y fracasos". En cierta medida esta exposición es como una continuación del discurso de ingreso pronunciado en este mismo lugar hace 25 años por el Prof. Pedro Sánchez Guijo y que titulaba "Inmunología fundamental e Inmunología Clínica, cien años de progreso científico y médico" (Sánchez-Guijo, 1990).

La decisión de abordar sobre nuestra identidad como individuos, bajo la mirada de un inmunólogo, la tomé pensando en su interés actual y por ser de carácter interdisciplinar. Al mismo tiempo me da opción de exponer algunos de los resultados obtenidos en nuestro laboratorio relacionados con este tema. Todo ello quisiera hacerlo de forma sencilla huyendo de la complicada nomenclatura propia de la Inmunología.

Muy pocas Reales Academias han incorporado la Inmunología Médica en su acerbo. Sólo las Reales Academias de Medicina de Madrid, Santander y

Murcia y la de Doctores de Madrid. Como inmunólogo estoy agradecido y orgulloso de que esta docta Academia de Sevilla hay incorporado esta disciplina, a la que llevo dedicando desde hace 50 años.

Es razonable que la Inmunología ocupe un sitio en las Reales Academias de Medicina porque aunque es una Ciencia relativamente nueva, su impacto en la práctica clínica es enorme. Pensemos que una gran parte de las patologías del individuo que se ven en los ambulatorios y hospitales tienen como base directa o indirecta fallos funcionales del sistema inmunológico. Su deterioro es causa de las inmunodeficiencias, que en sus distintos grados abre las puertas a las enfermedades infecciosas. Su exceso de celo es causa de las alergias. Su desregulación da lugar a la inflamación crónica que además de ser un gran problema en la vejez contribuye a la aparición de las enfermedades autoinmunes que afectan a casi el 20% de la población.

Quisiera recordar con cariño en este discurso a un compañero que vivió en Sevilla donde desarrolló muchas de sus actividades científicas y profesionales como médico y después lo hizo en Córdoba. Ahora ya no está entre nosotros, pero cuando una vez le pregunté si pensaba volver a Sevilla, me dijo que no lo sabía pero que le gustaría ingresar alguna vez en esta Real Academia de tanto prestigio. Era el Prof. Armando Romanos Lezcano con quien me unía una gran amistad como persona y un gran respeto como médico pediatra.

Como no podía ser de otra manera, el honor de ingresar en esta Real Academia quiero compartirlo con todas y cada una de las personas con las que he tenido la suerte de trabajar en equipo durante los 45 años que llevo dedicados a la investigación, a la docencia y a la asistencia médica. Son muchas personas y por tanto muy difíciles de personalizar sus nombres: Profs. Solana, Santamaría, Muñoz, Molina, y así un largo etc. También como no podía ser de otra manera quiero tener un recuerdo de mis padres, ya ausentes, y de mi familia, especialmente a Mª del Carmen, que tanto me ha apoyado en el trabajo y con quien conjuntamente hemos ido creando y conduciendo una familia de seis hijos.

Para terminar esta introducción quiero agradecer la asistencia a las dignísimas autoridades que nos acompañan, a los Sres. Académicos y a todos los asistentes. También quiero apelar a la generosidad de los ilustres académicos para que traten de ver en mi presentación el fruto de mi mejor voluntad.

FUNDAMENTOS DE LA INDIVIDUALIDAD HUMANA

La experiencia diaria y el sentido común dicen que cada persona se siente y se tiene por única entre todos los seres humanos. Cada uno de nosotros poseemos unas características concretas: nombre, apellidos, edad, sexo, profesión, rasgos físicos y Culturales, manera de pensar, comportamiento, etc. (Hofstadter, 2008; Laín-Entralgo, 1999).

Identidad psicológica



Soren Kierkegaard
1813-1855)

Y es que efectivamente, somos el producto de una evolución personal y única dentro de un determinado entorno Cultural, social, político y económico en el que nos hemos desarrollado en relación con otras personas, con las que hemos generado vínculos (Greenfield, 2009).

Estos rasgos personales son coordinados por el cerebro. Es lo que siempre se ha entendido como la ***identidad psicológica*** que nos cataloga como personas únicas e irrepetibles.

El filósofo danés Soren Kierkegaard en el siglo XIX decía:

"la persona es individual y única y resulta ser el horizonte de la realización humana. La plenitud de la existencia humana, el fruto de un largo itinerario de construcción personal".

Y es que, según Kierkegaard, llegar a identificarse con el "Yo personal" y diferente de los demás, es la empresa más difícil y apasionante que cada ser humano debe llevar a cabo en su existencia.

Este sentimiento del YO (self), equivalente a "sí mismo", "propio" y que está ligado a la individualidad de cada persona, ha sido ampliamente estudiado por psicólogos y filósofos de todos los tiempos. Precisamente, hace miles de años en los dinteles de piedra del templo del Apolo en Delfos, ya existía una inscripción que a modo de precepto decía "conócete a ti mismo", en el sentido de que cada uno debe de reconocer su propia singularidad como persona.

Sin embargo, la interpretación del verdadero significado de la individualidad, ha sido objeto de un intenso debate a lo largo de la historia. Recordemos que una de las máximas de Goethe decía "*Individun inefable est*", esto es , "la individualidad no puede ser explicada".

Sistemáticamente se ha venido pensando que la individualidad estaba inexorablemente ligada al intelecto y al espíritu. En este mismo sentido, el mismo Kierkegaard decía:

> *"lo que hace radicalmente distinto a un ser humano de otro, no es precisamente su materialidad, sino lo invisible que hay en él, es decir, su espíritu".*

Identidad biológica

Hoy día estas ideas se encuentran ampliamente superadas porque disponemos de nuevos testimonios derivados de los avances científicos en los últimos 50 años. Estos progresos, nos indican que la propia materialidad del cuerpo contribuye también a definir la individualidad de cada persona en sus aspectos bioquímicos y biológicos (Medawar, 1960; Peña, 2009; Wilson, 1972).

Así, hoy sabemos que muchos de los componentes moleculares que forman nuestro organismo, están codificados genéticamente, y son únicos en cada uno de nosotros. Además, sabemos como estos componentes moleculares únicos en cada individuo, son reconocidos específicamente por el sistema inmunológico, mediante receptores leucocitarios que son, a su vez también únicos, en cada una de las personas, reconocen esas estructuras como propias (Yo biológico). Se crea así lo que venimos denominando como singularidad molecular o ***Identidad biológica***.

Podemos decir, pues, que cada miembro de la especie humana posee dos identidades sobrepuestas que actúan de manera coordinada. Por una parte una ***identidad psicológica***, reconocida y gobernada por el cerebro, que nos configura como personas racionales y por otra una ***identidad biológica***, reconocida y defendida por el Sistema Inmunológico, que nos configura como individuos animales pertenecientes a la especie humana (Greenfield, 2009; Pradeu, 2005).

Aquí trataremos sobre la identidad biológica. En concreto, veremos qué se entiende por "propio" (yo biológico) de cada individuo y cómo se reconoce y se defiende por el sistema inmunológico. Esto es, como el Sistema Inmunológico, con su cara "buena", reconoce y acepta al cuerpo al que pertenece. Pero también veremos los conflictos que aparecen cuando el Sistema Inmunológico se convierte en nuestro peor enemigo presentando entonces su cara "peor" y dando lugar a las enfermedades autoinmunes. Por último analizaremos los conflictos entre distintas identidades en infecciones y trasplantes de órganos.

¿Qué es lo propio para el Sistema Inmunológico?

El concepto "self" como el "Yo biológico", fue introducido en Inmunología por el biólogo australiano y director del Walter and Eliza Hall Institute en Melbourne, Macfarlane Burnet, a mediados del siglo pasado. Burnet utilizó este término por primera vez al hablar de la lucha del Sistema Inmunológico frente a los microbios causantes de las infecciones (Burnet and Fenner, 1949).

Poco después el mismo Burnet en 1950, habla de la discriminación de lo propio y no propio y propone la teoría de la selección clonal que dice

> "*que sólo aquellos individuos con capacidad de reconocer a un antígeno, como distinto de lo propio, responden frente al mismo"* (Burnet, 1959, 1970; Lovy, 1991).

Según esta hipótesis el organismo posee un gran potencial de producir un amplio arsenal de linfocitos con capacidad de reconocer infinidad de moléculas que potencialmente podrían neutralizar o destruir. Sin embargo mediante un sistema de selección se eliminarían aquellos linfocitos que poseen la propiedad de reconocer los componentes moleculares propios, con lo cual el "Yo biológico" seria respetado por el Sistema Inmunológico, sin tener necesidad de dejar de actuar frente a componentes externos.

Así lo explicaba el mismo Burnet:

"Está claro que el propio organismo no induce la formación de anticuerpos frente a sus componentes porque éstos no son antigénicos para sí mismo. Sin embargo estos componentes son antigénicos para otros individuos en donde, cuando son inyectados, inducen la formación de anticuerpos. Esto supone que las células del Sistema Inmunológico reconocen el patrón de componentes propios y también los no propios. Esto hace que responda frente a lo extraño pero no a lo propio porque de alguna manera se eliminan los linfocitos que originariamente tiene capacidad de su reconocimiento"



Frank Macfarlane Burnet (1899-1985)

Estos descubrimientos ponían al descubierto lo esencial del sistema inmunológico, al atribuir a éste la capacidad de distinguir entre lo propio, que respeta (tolera), y lo ajeno que rechaza. Esta capacidad se basa en el hecho originalmente propuesto por Burnet de que cada célula del cuerpo lleva marcadores moléculas que las catalogan como propias. Por ello, recibió el premio nobel de medicina en el 1960 y en la actualidad es considerado como uno de los investigadores más prominentes del siglo XX (Silverstein, 1989).

Todo esto pudo confirmarse, a su vez, mediante trasplantes realizados entre animales por el profesor de zoología de la Universidad de Londres, P. B. Medawar, a principio de los años cuarenta. Medawar, pudo confirmar experimentalmente lo que se suponía desde tiempos anteriores y es que era posible realizar con éxito trasplantes de una parte a otra del cuerpo de un mismo animal pero no entre animales distintos (Medawar, 1946).

Estos experimentos condujeron al concepto de que los tejidos de uno y otros animales son distintos, lo que permitió introducir el concepto de compatibilidad en trasplantes cuando hay coincidencia entre donante y receptor o de incompatibilidad, cuando no la hay.

En definitiva, el término "self inmunológico" (yo inmunológico) adquiere categoría dentro de las Ciencias biológicas finales del siglo XX, al igual que ya lo era en política, psicológica y filosofía (Tauber, 1999).

¿Cómo defendemos nuestra identidad biológica?

Tanto la identidad psicológica como la biológica necesitan un sistema de defensa. De lo contrario no existiríamos ni hubiésemos podido mantenernos a lo largo de la evolución por la permanente lucha de unas especies con otras con el objetivo de sobrevivir (Lewin, 2009).

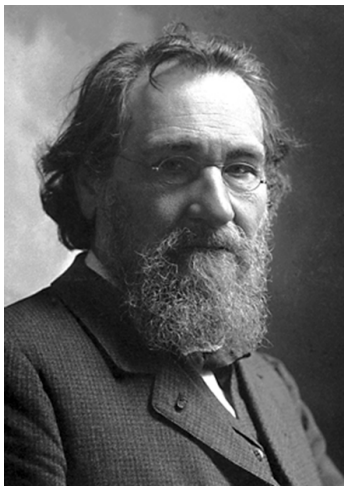
El Sistema Inmunológico es el responsable no solo de reconocer la identidad biológica, sino que también de defenderla mediante lo que se viene en denominar respuesta inmunológica. La primera observación de que el sistema inmune actúa como guardián frente a patógenos y procede de finales del siglo XIX. Entonces es cuando se obtienen evidencias del alcance del sistema inmunológico en el mantenimiento de la integridad corporal de cada organismo.

Todo ello se atribuyó al célebre experimento realizado en el 1882 por Metchnikoff[1] y donde visualizó por primera vez del proceso fagocitosis de larvas de estrellas de mar transparentes ante el ataque con espinas de rosal que se colocaban junto a dichas larvas. Emprendió entonces, para clarificar los resultados anteriores, otros experimentos con crustáceos parasitados por un hongo (neurospora) para pasar, más tarde, a los vertebrados portadores de bacterias patógenas.

Estas observaciones no eran las primeras, Virchow ya habían visto este fenómeno de fagocitosis de partículas por leucocitos de los vertebrados. Lo que hay que reconocer es que Metchnikoff fue el primero en comprender el alcance de este proceso, como mecanismo de defensa de los organismos frente a microorganismos.

[1] Metchnikoff, aunque era ruso, sus descubrimientos principales los realizó ayudado y patrocinado por Luis Pasteur en Francia. Se dice que la lectura del libro " El origen de las especies" de Charles Darwin, le produjo un fuerte impacto en su concepto científico de la naturaleza. En realidad fue como microbiólogo como descubre la fagocitosis y es que en sus orígenes los microbiólogos y los inmunólogos van de la mano. Los primeros estudiando los microbios y los segundos viendo como el organismo los identifica, neutraliza o destruye cuando son patógenos.

En paralelo, Paul Ehrlich establece la teoría de la inmunidad de cadena lateral, que identifica las bases químicas de la especificidad de la respuesta inmunológica. Esto explicaba cómo los receptores de la parte externa de las células se combinan con toxinas para producir cuerpos inmunes capaces de combatir la enfermedad infecciosa. Su teoría decía:



Iliá Metchnicoff (1845-1916)

"las células tienen en su superficie moléculas que actuarían a modo de receptoras específicas (cadenas laterales) que sólo se unen a determinados grupos químicos de las moléculas de toxina; si las células sobreviven a esta unión, se produce un excedente de cadenas laterales, algunas de las cuales son liberadas a la sangre en forma de antitoxinas circulantes".

En 1908 se le otorgó a Metchnikoff y a Ehrlich el Premio Nobel por sus trabajos, los cuales fueron decisivos para elaborar la doctrina de la inmunidad.

¿Cómo se coordina el Sistema Inmunológico con el cerebro?

No existiríamos como personas, si no fuese por una perfecta coordinación del Sistema Inmunológico con el cerebro. Por una parte el cerebro posee la conCiencia de cada uno de nosotros y del entorno visible con el que nos relacionamos. Por otra parte, el Sistema Inmunológico tiene el cliché de nuestro "Yo" íntimo y biológico, que interacciona con lo "no Yo" que trata de eliminar por considerarlo como potencial enemigo[2].

El cerebro es el guardián de nuestra persona, con sus costumbres y su Cultura y el Sistema Inmunológico es el guardián de nuestro ser íntimo como individuos biológicos. En el primer caso estamos hablando de la persona como "ser

[2] Esto es lo que ocurre con los microbios, aunque no con todos porque a veces son tolerados, cuando no son patógenos. Esta capacidad de discernimiento entre microbio útiles y patógenos demuestra claramente el alto grado de flexibilidad del Sistema Inmunológico.

inteligente racional y social" y en el segundo caso del "ser biológico"(Erwin, 2008; Gould, 2010).

Podríamos decir que el cerebro crea y regula la estructura del individuo como persona mientras que el Sistema Inmunológico lo hace del individuo en su vertiente animal de humano. Ambos, cerebro y Sistema Inmunológico, están permanentemente aprendiendo y modificando su patrón de actuaciones, de tal manera que a lo largo de la vida están constantemente evolucionando y adaptándose.

Lo fascinante de esta conexión entre Sistema Inmunológico y Sistema Nervioso es el discernimiento de como un mismo estímulo puede tener efectos sobre estas dos ramas completamente indispensables para la vida. Además de cómo la señalización y regulación entre ellas se lleva a cabo por un finísimo engranaje que parece funcionar a la perfección.

El cerebro crea nuevos hábitos basadas en la experiencia cognitivas y el Sistema Inmunológico hace otro tanto, creando nuevas estructuras defensivas. Además, tanto el cerebro como el Sistema Inmunológico, crean memoria de las experiencias tenidas, lo que es de gran utilidad en futuros eventos. Esto no ocurre con el resto de órganos, como corazón, pulmones, etc. que siempre hacen lo mismo y hasta ahora no se ha demostrado, que retengan lo aprendido.

Para esas funciones, el cerebro recibe estímulos que cataloga y procesa, al igual que lo hace el Sistema Inmunológico. La diferencia entre ambos, estriba en la forma de realizar esas actividades. Así por ejemplo, el cerebro se ayuda de los sentidos para sus funciones, mientras que el Sistema Inmunológico lo hace a través de receptores moleculares presentes en las células competentes inmunológicamente.

¿Respeta el Sistema Inmunológico al cerebro?

Hoy sabemos que además de cooperar, el Sistema Inmunológico, respeta al cerebro, el otro gran poder. Esto es lo que hace posible el desarrollo de sus funciones sin conflictos entre ambos.

Hoy gracias a los avances científicos más recientes, conocemos muchos de los mecanismos intervinientes. Sabemos que la coordinación entre estos dos poderes es tal que actúa incluso en situaciones límite. Por ejemplo, sabemos cómo el cerebro utiliza casi en exclusiva la glucosa como base energética hasta

tal punto que su consumo es respetado en situaciones extremas por el sistema inmunológico. En este caso el Sistema Inmunológico utiliza otros componentes proveedores de energía, como la carnitina y la glutamina[3].

El cerebro se encuentra bien protegido en la caja fuerte que es el cráneo y a su vez tiene vetada la entrada de componentes externos provenientes del Sistema Inmunológico periférico[4]. Si el sistema inmunológico dañase al cerebro, podría desmoronar la identidad de la persona y ésta se destruiría completamente, como muy bien saben los psiquiatras. Esta protección del cerebro se debe a que existe una separación entre ellos por medio de la barrera hemato-encefálica que deja pasar selectivamente solo los nutrientes que necesita el cerebro, pero no permite el paso de linfocitos, ni anticuerpos del Sistema Inmunológico periférico[5].

Psico-neuro-Inmunología, una nueva Ciencia

Del estudio de la relación entre el cerebro y el Sistema Inmunológico ha surgido una nueva Ciencia conocida como Psico-neuro-Inmunología. De ahí que a diferencia del pasado, el estudio de la relación cuerpo y psique-espíritu, no se limita ahora a los fisiólogos, psicólogos y psiquiatras, por separado sino que se hace como un conjunto armonioso. Esto nos permite tener una idea más exacta y completa de ambos y por tanto tener una idea más integrada de los pilares de la vida.

Hoy en día es conocido que el sistema nervioso central desempeña un papel significativo en la regulación del sistema inmunológico y recíprocamente el Sistema Inmunológico influye de manera relevante sobre el cerebro.

No podía ser de otra manera puesto que el cerebro y el Sistema Inmunológico vertebran al ser humano como persona en su dimensión más completa. Es como decir que el soma respeta las tareas de la psique y que la psique respeta

[3] Por ejemplo a los medios de cultivos que normalmente utilizamos en el laboratorio para hacer crecer a linfocitos, se les añade altas concentraciones de glutamina, sin lo cual las células crecerían con dificultad.

[4] También lo más sustancial del Sistema Inmunológico que es el timo, donde se forman los linfocitos reguladores, se encuentra preservado de la entrada de linfocitos para evitar conflictos de identidad.

[5] Tanto el cerebro, donde reside el intelecto, como la médula ósea, donde se generan las células que forman nuestras defensas, están protegidos por tejido óseo. No ocurre así con otros órganos como el corazón, riñones, hígado, páncreas, lo que podría indicar la alta importancia biológica de ambos, Sistema Inmunológico y cerebro.

las funciones del soma. Esto ya lo sabían los griegos. Platón decía que “el equilibrio entre la psique y el cuerpo es imprescindible tanto para la salud física como para la salud mental”.

Por ejemplo en situaciones mal gestionadas por el sistema nervioso central, como es el estrés crónico, se produce una disminución funcional del el Sistema Inmunológico. Esto implica que cuando un individuo sufre de estrés emocional, éste puede ser procesado por vía neuroendocrina. Esto hace que desde la corteza cerebral en conexión con el sistema límbico, se active el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal e induce la producción de ACTH. Esta hormona entonces estimula las glándulas suprarrenales para producir glucocorticoides, como el cortisol que posee claros efectos inhibitorios del Sistema Inmunológico. Esto explica que en estas circunstancias se produzca mayor número de enfermedades infecciosas.

Además, un problema físico, como por ejemplo, una infección produce una sensación de cansancio (adormilamiento) del cerebro. Eso se produce porque el Sistema Inmunológico manda mensajes a muchas partes de cerebro utilizando mediadores químicos como ciertas linfocinas capaces de actuar sobre las neuronas.

Por otra parte sabemos que cuando estamos contentos y felices, no somos los mismos que cuando estamos deprimidos. La felicidad sin duda genera mensajes químicos que se expanden por todo el cuerpo. De ahí que las situaciones agradables o una "visión optimista" de la vida ayudan a superar enfermedades que tienen una base inmunitaria y, en general, a tener mejor salud y ser más longevos.

La Dra. De la Fuente, miembro de la Academia de Doctores de Madrid y catedrática de Fisiología de la Universidad Complutense de Madrid, afirma:

> *"las situaciones de depresión, estrés emocional o ansiedad, provocadas por la pérdida de trabajo o de un ser querido, entre otras, se acompañan de una mayor predisposición a padecer infeccione, cánceres y hasta enfermedades autoinmunes”* (Arranz et al., 2009).

Así, afirma la doctora Mónica de la Fuente que

> *“el estado de las células inmunitarias es un marcador de nuestra salud, grado de felicidad y predictor de longevidad”.*

Se puede pues concluir que aquellas personas que mantienen su sistema inmunitario en buenas condiciones viven más, según ha comprobado originariamente en ratones y confirmado posteriormente en humanos por la Dra. M. de la Fuente (Alonso-Fernandez and De la Fuente, 2011).

¿Cuál es el sello de la individualidad biológica?

Con los adelantos en bioquímica e Inmunología conseguidos a lo largo del siglo XX, ha podido demostrarse que muchos de los componentes moleculares presentes en las personas son comunes a todos los humanos. Pero además se ha podido poner de relieve que ciertos componentes moleculares se encuentran exclusivamente en cada persona y no en las demás. De ahí que cada uno de nosotros, según la dote que posea de estos componentes, es distinto a los demás y por tanto único e irrepetible.

Entre los componentes comunes se encuentran por ejemplo muchas proteínas presentes en los líquidos biológicos y tejidos. Mientras que entre los componentes únicos en cada uno de los individuos se hallan multitud de moléculas distintas. Entre ellas, las enzimas, que varían ligeramente de unos individuos a otros debido a que son el producto de variantes polimórficas de genes con variaciones de un único nucleótido (SNP-single nucleotide polymorphisms).

Pero sobretodo como componentes únicos, destacamos por su extraordinaria variabilidad, las ***moléculas de histocompatibilidad o HLA*** (Antígenos Leucocitarios Humanos). Además en cada organismo se crea una oleada de estructuras con capacidad de reconocer las moléculas HLA que son extraordinariamente variadas. Entre estas destacan los receptores de linfocitos (TCR) y de células NK (NKR).

Todo ello forma un conglomerado de variables que justifica la individualidad biológicamente humana. Aquí trataremos sobre todo de las moléculas HLA, que al presentarse en formas diferentes en cada uno de los individuos, actúan de manera destacada a modo de "carnet de identidad biológico" de cada persona.

Veremos las propiedades de estas moléculas HLA y como además de ser diferentes en cada uno de nosotros, son reconocidas cada una de ellas por el Sistema Inmunológico mediante millones de variantes de receptores distintos y presentes en cada uno de los individuos.

Veremos también el apasionante esfuerzo científico e investigador por el que se ha ido dilucidando el misterio de cómo el organismo ha construido miles de variantes moleculares HLA distintas y también millones de variantes de receptores específicos que las reconocen (receptores del Sistema Inmunológico), a pesar de que poseemos un limitado material genético en forma de DNA.

Moléculas HLA como marcadores de individualidad biológica.

Las moléculas HLA, en sus diferentes variantes, están presentes en todas las células del organismo y son codificadas por genes singulares que se heredan de padres a hijos por partes iguales de cada uno de sus progenitores.



Jean Dausset (1916-2009)

La historia de las moléculas de histocompatibilidad comenzó cuando Peter Gorer en los años cincuenta del siglo pasado, descubrió los antígenos responsables del rechazo de trasplantes en ratones. Gorer dedujo que los antígenos descubiertos debían de estar en los tejidos (histo), de ahí su nombre antígeno de histocompatibilidad (Festenstein and Démant, 1978).

En humanos la historia comenzó cuando en los años cincuenta también del siglo pasado, Jean Dausset, en el Hospital de San Luis de Francia, descubrió como responsables del rechazo de piel a moléculas, denominadas como antígenos de histocompatibilidad, presentes en leucocitos humanos muy similares a las que con anterioridad habían sido descubiertos en ratón (Dausset, 1958).

Por este transcendental descubrimiento en humanos, J. Dausset, recibió el Premio Nobel de Medicina en el 1980 e hizo posible la apertura de una nueva era en la clínica humana al permitir la realización con éxito de trasplantes de órganos, hasta entonces imposibles por la sombra del rechazo que se producía cuando se realizaba con anterioridad (Dausset, 1998; Dausset and Carosella, 1999).

Otra gran sorpresa para J. Dausset fue e descubrir que cada individuo posee distintas variantes de estas moléculas HLA, lo que era en realidad la primera

prueba clara de que cada uno de nosotros somos distintos molecularmente[6]. De ahí, que estas moléculas sean consideradas como marcadores de lo propio biológico (el Yo biológico) de cada individuo. Esto también explicaba el hecho de que no fuese posible la realización de trasplantes entre individuos sin que se rechazasen (Dausset, 2002).

El problema era que estas moléculas HLA presentes en el órgano trasplantado delataban que algo extraño invadía la intimidad del individuo que lo recibía, como veremos cuando tratemos los trasplantes de órganos. En consecuencia el órgano trasplantado se rechazaba por el Sistema Inmunológico, al igual que si fuese una oleada de microbios patógenos (Silvestein, 1989).

Las diferencias estructurales responsables de que existan miles de moléculas HLA diferentes son insignificantes[7]. Sin embargo esto no impide que el perfil funcional sea muy diferente en cada una de ellas. Esto es lo que hace que seamos únicos considerando la dote concreta de moléculas HLA que heredamos cada uno de nosotros de nuestros padres. A este fenómeno, que no deja de ser la consecuencia de una estrategia de la naturaleza, se debe a que con pequeñas variaciones estructurales de estas moléculas HLA se consigan cambios importantes en la función de cada una de ellas.

Este fenómeno lo podemos equiparar a los infinitos sentidos que puede tener una misma página de texto en la que se cambian tan solo varias palabras. A esta maniobra de la naturaleza que permite variar la función con muy pocos cambios estructurales es lo que en genética se conoce como "polimorfismo genético"[8].

---

[6] Hoy conocemos miles de moléculas HLA gracias al trabajo de los laboratorios de inmunología y a la colaboración entre los mismos a través de los *Workshops Internacionales de Histocompatibilidad* que desde mediados del siglo XX se celebran cada dos años en distintos lugares del mundo.

[7] Estas moléculas se encuentran unidas a las membranas celulares, se organizan en dominios al igual que las inmunoglobulinas y son de dos tipos, clase I y clase II. Las moléculas HLA de clase I (HLA-I), poseen una cadena mayor altamente variable denominada, cadena pesada, mientras que la cadena más pequeña, cadena ligera, corresponde a la β-2-microglobulina que es invariable en todos los individuos. Las moléculas HLA-I se encuentran en la mayoría de las células del organismo, mientras que las HLA-II, lo hacen sólo en las células inmunocompetentes.

[8] Decimos que un gen es polimorfo cuando puede existir bajo múltiples formas a las que denominamos alelos y que son muy parecidos entre sí. Sería lo que por ejemplo ocurre con los "códigos de barras" que se diferencian unos de otros cuando son leídos por el lector apropiado pero que a la vista, sus diferencias son tan pequeñas, que todos nos parecen iguales. .

Es como las herramientas modernas multiuso en las que no es necesario disponer por ejemplo de muchos "destornilladores" aplicables a diferentes tornillos sino que uno solo de ellos (por ejemplo una "llave inglesa") sea adaptable a los diferentes tornillos disponibles. Esto explica que partiendo de un número muy limitado de genes se consigue codificar un número enorme de moléculas HLA diferentes.

Además de como marcadores de lo individual, las moléculas HLA, tienen como función la de presentar péptidos extraños a las células inmunocompetentes[9].

Tipos de moléculas HLA

Existen nueve parejas de genes principales codificadores de las moléculas HLA. Son los genes HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR, HLA-E, HLA-F y HLA-G. Cada uno de estos genes se puede presentar de múltiples maneras alélicas. Así el gen que codifica las moléculas HLA-A, puede presentarse de 733 formas distintas, entre las cuales solo cambian algunas de las parte minúsculas de la molécula.

Lo mismo ocurre con otros genes codificadores de HLA-B y HLA-C que se puede presentar respectivamente en 118 y 395 formas distintas. Y así el resto de genes HLA, aunque en ellos el polimorfismo es menor. Todo ello hace que las posibilidades de recombinación de las diferentes formas HLA sea el producto de todas ellas, tal como se expresa a continuación.

733 (A) x 1115 (B) x 395 (C) x 118 (DP) x 95 (DQ) x 695 (DR) x 9 (E) x 42 (G)x 2 (F) = 820.941.162.690.621.772.800

De este cálculo se deduce que las posibilidades de combinación de estas moléculas es enorme, incluso millones de veces superior que el número de habitantes de la tierra (Peña, 2011)[10].

[9] Las moléculas HLA y el péptido que transportan son reconocidos por el receptor de las cellas T, pero solo, según demostraron Zinkernagel y Doherty, cuando las moléculas HLA transportadoras son del mismo individuo en donde está ocurriendo este proceso.

[10] Estos genes se heredan de padres a hijos de acuerdo con las leyes de Mendel, como caracteres codominantes simples. Cada una de las combinaciones de genes de cada individuo presentes en

Veremos cómo la alta variabilidad de las moléculas HLA es sustancial para hacer posible nuestra defensa frente a microorganismos debido a que sus antígenos son presentados por las moléculas HLA. De hecho esto ha sido un factor decisivo en la evolución de la especie humana. Pues a mayor número de moléculas HLA distintas más posibilidades de actuar existen frente a los infinitos tipos de microórganos existentes y por tanto de subsistir.

Ello se debe a que estas moléculas tienen como función principal la defensa frente a los componentes microbianos, principalmente los virus. De ahí que sea obligado que todas las células, ya sean leucocitos o células somáticas presentes en los tejidos de cada organismo posean HLA visible por el Sistema Inmunológico. De esta manera son reconocidas como propias y en consecuencia no son destruidas por el Sistema Inmunológico (Shirrmacher 1975; Peña 1998). Es curioso como muchos virus para reproducirse deprimen la expresión de las moléculas HLA en las células que infectan al objeto de no ser identificados, ni destruidas, como veremos después con más detalle.

Nosotros tuvimos la oportunidad de participar en estos estudios analizando la distribución de las moléculas de histocompatibilidad al principio de los años setenta del siglo pasado. Entonces pudimos señalar que además de expresarse en leucocitos, estas moléculas se encuentran incluso en macrófagos. Pudo verse en consecuencia que la acción de estas células, era además de la fagocitosis, la de influir en la activación de linfocitos y participar en el inicio de la respuesta inmune adaptativa (Shirrmacher et al., 1975).

¿Cómo se han generado las diferentes moléculas HLA?

La diversidad de la especie humana se ha ido fraguando a través de miles de siglos, generación tras generación (Lewontin 1984). Los factores que han intervenido en todo ello son complejos. En todo caso sabemos que el elemento más sustancial, que ha hecho posible la extraordinaria diversidad animal y vegetal, ha sido la fuerza de la selección natural descrita por Charles Darwin en su libro "El origen de las especies" (Browne, 2008; Darwin, 1859, 2009).

---

cada uno los cromosomas que conocemos como h*aplotipos HLA*, se hereda en bloque, del padre y de la madre. Así cada individuo pueda codificar moléculas distintas por cada uno de los dos alelos de que dispone. De ello se deduce que el número de combinaciones teóricas posibles en la población considerada en su conjunto es muy alto.

El proceso de selección natural ha permitido que sobreviviesen los seres vivos más dotados para afrontar el hecho enormemente despiadado de la lucha por el mantenimiento del "espacio vital" de cada grupo de animales, incluidos los humanos. Gracias a ello han podido sobrevivir, alimentarse, reproducirse y defenderse de los ataques de los depredadores, principalmente de microbios patógenos[11], que son nuestros peores enemigos (Lewin, 2009; Monod, 2007).

Nos atrevemos a decir que el mayor reto de la evolución de la especie humana ha sido la generación de su biodiversidad. Esto a su vez ha permitido la supervivencia de aquellos individuos cuya peculiaridades diferenciales les ha dado mayores posibilidades para sobreponerse a las adversidades con las que se han encontrado (Monod, 2007).

Además es llamativo, como especialmente, el Sistema Inmunológico ha evolucionado para ser cada vez más eficiente. Esto se debe a la variabilidad cada vez mayor de las moléculas de HLA que como sabemos son de extraordinaria importancia en la configuración de la identidad de los individuos[12].

Son abrumadoras las pruebas mostrando que aquellas personas que poseen mayor variabilidad de moléculas de HLA son más resistentes a contraer infecciones, que como sabemos han sido la mayor causa de muertes a lo largo de la historia de la humanidad. Esto se debe a la capacidad de estas moléculas de presentar sustancias extrañas, como microbios, al Sistema Inmunológico para su destrucción. Esto hace que los individuos con mayor variabilidad de moléculas HLA poseen una respuesta inmunitaria más amplia y eficiente frente a los microorganismos (Abbas, 2012)[13]. Además sabemos que los individuos con ciertos alotipos HLA presentan mayor protección frente a ciertas infecciones. Este es, por ejemplo el caso del HLA-Bw4, cuyos portadores poseen una clara resistencia a la progresar a SIDA cuando se infectan con el VIH.

En esta variabilidad de las moléculas HLA han intervenido múltiples circunstancias. Quizás la más importante sea la reproducción sexual por su alta capacidad mezcladora de genes. Esto ha posibilitado que cada pareja genere descen-

[11] Aunque no todos los microrganismos son amenazantes para las especies e incluso de algunos de ellos obteneos beneficios importantes.

[12] Este es el caso de lo que estamos viendo en la actualidad con un 2% cierto individuos que sabemos son residentes a contraer la infección del SIDA. Es evidente, que esta población resistente dejará mayor descendencia que aquellos que no lo son.

[13] Además los individuos con ciertos alotipos HLA, como el Bw4 desarrollan la infección de sida con progresión más lenta que aquellos que no los poseen.

dientes con combinaciones diferentes de genes HLA debido a que los hijos hereden de cada uno de sus padres por partes iguales, la mitad de estos genes.

Además hoy sabemos, como en la generación de la variabilidad HLA pueden intervenir otros elementos, tales como en el hecho probado de que existe cierta tendencia a elijar inconscientemente como pareja a personas que poseen genes HLA diferentes a los propios. Además, y en este mismo sentido, ha podido demostrarse que los fetos con moléculas HLA más dispares en relación a las que posee la madre tienes más posibilidades de progresar y nacer que cuando son similares (Hedrick and Thomson, 1988)(Lopez-Larrea, 2012).

¿Cambia nuestra identidad biológica a medida que crecemos?

El gran desarrollo del cerebro y del Sistema Inmunológico, ha permitido a la especie humana diferenciarse de sus antecesores, los primates. Esto, a pesar de que nos separan tan solo un 5 % de los genes. Es llamativo como los genes nuevos que aparecen en los humanos, corresponden en su mayoría a aquellos que codifican componentes moleculares que participan en la comunicación de señales del sistema nervioso central o en los mecanismos de información intercelular del Sistema Inmunológico (Venter, 2008).

Es conocido como nacemos con un cerebro y un Sistema Inmunológico inmaduros pero que a medida que se despliegan sus potencialidades a lo largo de la vida van adquiriendo cada vez mayor grado de complejidad. A igual que las neuronas de las que sabemos que no cesan de establecer nuevas conexiones entre ellas, los linfocitos se encuentran también en permanente cambio durante toda la vida estableciendo nuevas conexiones intercelulares. Esto quiere decir que a medida que crecemos nos vamos haciendo más diferentes como personas y como individuos.

Además nuestro cerebro y nuestro Sistema Inmunológico desarrollan memoria y experiencia de todo aquello que les acontece, lo que les permite crear conocimiento al cerebro y nuevas estrategias defensivas al Sistema Inmunológico. Todo ello se va ensanchando a lo largo de la vida tanto en la percepción que tenemos como personas y como individuos, aunque en este caso no lo percibimos.

La identidad biológica entendida como una sumatoria entre el bagaje de moléculas que heredamos (esencialmente HLA) y las estructuras de defensa creadas por el sistema inmunológico, anticuerpos y receptores de leucocitos,

están cambiando permanente. Esto NO quiere decir que cambie el DNA que codifica nuestros antígenos de histocompatibilidad, en cada persona. Parece que el DNA codificador de proteínas se mantiene constante. Lo que en todo caso varia es el grado de expresión y distribución de las moléculas HLA, debido a cambios epigenéticos influenciados por múltiples circunstancias, entre las que destaca el medio ambiente en donde vivimos, sobre todo condicionado por los agentes infectivos presentes en el mismo.

En resumen podemos decir que aunque no cambia nuestro bagaje genético sí lo hace nuestra identidad por cuanto que va apareciendo constantemente nuevas variantes de anticuerpos y receptores, todo ellos diferentes a lo largo de la vida. Además, las moléculas de histocompatibilidad, aunque no cambia de tipo, sí lo hacen en sus cantidades y distribución tisular.

ACEPTACIÓN DE LO PROPIO: TOLERANCIA INMUNOLOGICA

Después de poco más de un siglo de intensas investigaciones y debates, se ha llegado a la convicción de que la tarea sustancial del sistema inmunológico es su capacidad de diferenciar lo propio (Yo), que se acepta, de lo ajeno (no Yo), que se rechaza. La capacidad de aceptar lo propio, se adquiere muy pronto, incluso desde antes de nacer, pero la de rechazar lo ajeno, se adquiere con más retraso, ya después del nacimiento.

Sin embargo lo que más ha llamado la atención es la maravillosa habilidad del Sistema Inmunológico de realizar su trabajo de manera flexible, de tal forma que es capaz de aceptar lo ajeno cuando interpreta que es beneficioso o incluso rechazar lo propio cuando considera que le es dañino o se ha deteriorado.

Esa extraordinaria capacidad del Sistema Inmunológico de aceptar lo propio y a veces lo ajeno, es lo que se conoce como *tolerancia inmunológica*. Una de las primeras señales que arrojaron luz sobre este fenómeno, fue hecha por Ray Owen en 1945 en terneros que compartían la misma placenta y por tanto cuando nacían poseían doble dote de sangre, la propia y la del gemelo. Pues bien, Owen observó que a pesar de que compartían las células sanguíneas, cuando eran adultos no existía rechazo del componente sanguíneo del gemelo (Owen, 1945).

Por otra parte, cuando las células de uno de los dos terneros se transferían a otros terneros adultos distintos, eran rechazados sintomáticamente. Owen pronto llegó a la conclusión de que la exposición a los antígenos durante el desarrollo del Sistema Inmunológico inducía tolerancia inmunológica a la sangre del otro ternero.

Esta interpretación se confirmó por Peter Medawar que inyectó a ratones recién nacidos de la cepa CBA con células de bazo de ratones de una cepa dife-

rente. Encontró que cuando los animales inyectaban, ya una vez maduros inmunológicamente, no rechazaban el injerto a partir de la cepa CBA. Sin embargo estos ratones mantenían intacta su capacidad de rechazar injertos de otras cepas de ratones. En base a ello Medawar, pudo concluir que el fenómeno de aceptación de injertos de piel en estos animales se debía a un estado especial, que denominó *tolerancia inmunológica* (Medawar, 1946).

Hoy a nadie se nos pasa por alto que esta cualidad *tolerógenica* del Sistema Inmunológico consigo mismo (autotolerancia), es sustancial creando las condiciones básicas necesarias que hacen posible nuestra salud y en definitiva la vida. De hecho cuando se rompe esta cualidad tolerógenica aparecen las enferemdades autoinmunes.

En este contexto, quisiera mencionar las palabras de la inmunóloga Rocío Alvarez pronunciadas en su discurso de ingreso en la Real Academia de Medicina de Murcia. Ella decía cuando hacía mención al fenómeno de tolerancia: "que su propósito era presentar la cara más amable del sistema inmunológico, la cara con la que reconoce a un amigo compatible, su mejor amigo, su propio Yo (Alvarez-López, 2009).

El timo como escuela de aprendizaje de lo propio

Este proceso de autorreconocimiento y tolerización se aprende en la glándula tímica y en menor grado en la médula ósea.

En este complejo, pero imprescindible proceso, es donde verdaderamente el sistema inmunológico se reconcilia con el organismo que lo alberga y construye su propia "identidad inmunológica".

Este aprendizaje es continuo durante toda la vida hasta la vejez que es cuando la glándula tímica pierde casi por completo, su funcionalidad (Miller and Mitchell, 1967).

Este proceso madurativo en el timo, se lleva a cabo en dos fases aparentemente contradictorias. En la primera, conocida como selección positiva, se facilita la progresión madurativa de aquellos timocitos (futuros linfocitos) cuyos receptores son capaces de reconocer las moléculas HLA propias presentes en las células epiteliales del timo. En la segunda, conocida como selección negativa, se eliminan las células T que poseen capacidad de reconocer a las moléculas HLA propias junto con componentes moleculares propias del organismo. Sin embargo en este proce-

so no se eliminan los futuros linfocitos que reconocen otros componentes, que no están presentes en el organismo.

El objetivo es destruir aquellos linfocitos inmaduros (timocitos) que después reconocerán las moléculas HLA propias con péptidos (ags) propios. Con ello, el organismo evita que en el futuro pueda ser atacado cuando abandonan al timo, ya maduros.

Es muy sorprendente como este proceso tiene un enorme coste energético porque mueren el 97% de las células que participan en el mismo. ¡Un verdadero estrago!

Esto hace que queden tan solo el 3% de las células que iniciaron el proceso diferenciador en el timo y que son aquellas que precisamente NO tienen la capacidad de autodestruirnos en el futuro[14].

Médula ósea: unidad de apoyo en el aprendizaje de lo propio

Los linfocitos B, al igual que los T, adquieren funciones tolerogénicos para evitar producir anticuerpos contra los componentes propios que de alguna manera podrían dañar al propio organismo. Aquí es donde, en su proceso madurativo, los linfocitos B inmaduros se encuentran con antígenos propios presentes en la misma médula y como consecuencia mueren por apoptosis. Esto ocurre de tal forma que los linfocitos B inmaduros que no reciben señal alguna son los únicos que consiguen culminar el proceso de maduración.

¿Cómo se mantiene la tolerancia a lo largo de la vida?

El proceso de destrucción de clones autorreactivos en el timo y la médula ósea, no puede ser exhaustivo ya que se produciría un descenso drástico del repertorio de linfocitos T que pondría en riesgo la acción defensiva del Sistema Inmunológico. Además algunos componentes moleculares propios no entran ni en el timo ni en la medula ósea. Esto hace que se mantengan en circulación ciertos grupos de linfo-

[14] Esto representa a un gran atasco para el individuo. Es como si el 97 % de los coches que se producen en una fábrica no pasaran el control de calidad y fuesen destruidos. Sin embargo como veremos al final de este capítulo, un fallo en este proceso puede traer consigo enromes problemas como son las enfermedades autoinmunes. Es tal la importancia del timo en el mantenimiento del individuo, que al igual que el cerebro, éste órgano está protegido de los posibles ataques del Sistema Inmunológico, cuyos elementos defensivos no pueden entrar en este órgano. .

citos T y B capaces incluso de reconocer antígenos presentes en los tejidos periféricos propios[15].

Sin embargo hoy sabemos que muchos de estos linfocitos, a pesar de ser autorreactivos, no reaccionan ni destruyen a los tejidos propios. ¿A qué se debe esto? La explicación es que además de los procesos tolerogénicos que se realizan en el timo y la medula, existen otros a nivel periférico. Y es aquí donde ahora los linfocitos son sometidos a un nuevo proceso tolerogénico para evitar que ataquen incontroladamente al propio organismo.

En este proceso, que se denomina tolerancia periférica, los mecanismos que intervienen son muy variados. Entre ellos destacan: Ignorancia clonal, anergia clonal de linfocitos T, eliminación de clonos autorreactivos y supresión por células T reguladoras.

La ignorancia clonal es el mecanismo por el cual los linfocitos, aun siendo autorreactivos, no detectan la presencia de células propias. Esto es por ejemplo lo que ocurre por la presencia de barreras anatómicas interpuestas entre ciertos tejidos y los linfocitos T autorreactivos.

Por anergia clonal, se entiende el hecho de que algunos linfocitos circulantes autorreactivos no responden a autoantígenos. Se cree este fenómeno aparece como consecuencia de una activación incompleta de dichos linfocitos por falta de una segunda señal. De entre estos mecanismos el más conocido es el mediado por las moléculas inhibidoras de superficie CTLA-4[16].

La delección clonal consiste en la muerte de muchos de los linfocitos T potencialmente autorreactivos por apoptosis tras contactar con los autoantígenos. Esto suele ocurrir en las fases finales de la respuesta inmune que es cuando los linfocitos adquieren la capacidad de sintetizar FAS, que al unirse a su liando, FASL, se desencadena un proceso de destrucción de estos linfocitos.

---

[15] Además constantemente se están generando nuevos anticuerpos por hipermutación somática, que actúan en el curso de la respuesta inmune y que, expandiendo de nuevo el repertorio, puede generar autoanticuerpos de alta afinidad, como pudo demostrar Jerne a través de su famosa "Red de idiotipos". Estos procesos se relacionan más con los linfocitos T que con los B. Esto se debe a que los linfocitos B autorreactivos, en su mayoría, no se activan por si solos ya que requieren señales proveniente de las células T colaboradores, cuyo repertorio. Por fortuna estas células son mucho menos autorreactivo y está mucho mejor regulado, como terminamos de ver en el apartado anterior.

[16] Se debe a que estas moléculas, CTL-4 (cytotoxic-T-lymphocyte associated protein 4) poseen mayor afinidad por el CD80 que es el ligando del CD28. En este caso el CD80 que en este caso deja de ejercer su acción activante al no poderse unir su ligando, el CD28.

Por acción de las células T reguladoras (Treg), que fueron descubiertas por Gershon en la década de los setenta, se entiende su capacidad de producir mediadores capaces de inhibir la respuesta inmunológica[17].

También en este proceso tolerogénico participan las moléculas HLA-G, originalmente descritas en el embarazo, concretamente en los tejidos del trofoblasto materno-fetal, pero que en ciertas circunstancias aparecen en linfocitos, según han demostrado varios grupos, incluido el nuestro (Dausset and Carosella, 1999) (Fainardi et al., 2011; Lozano et al., 2009).

HLA-G: molécula tolerógenica por excelencia

Las moléculas de histocompatibilidad HLA-G[18] tienen una función muy singular, por no decir que "mágica" en su comportamiento (Dausset and Carosella, 1999). No están ocupadas en servir de marcador de lo propio como hemos visto con las moléculas HLA clase I y II. Lo que hacen es actuar a modo de "cascos azules" en una contienda. Esto es, modulando la función del Sistema Inmunológico, evitando que éste cometa excesos (Carosella et al., 2008b). Son pues moléculas reguladoras por su capacidad inductora de tolerancia inmunológica (Carosella et al., 2008c).

La acción más significativa de estas moléculas se hace patente por su contribución a que la madre tolere a su feto y no lo rechace.

Tolerancia entre feto y madre, papel del HLA-G

El embarazo es una situación de "forzosa convivencia" en la que se establece un obligado dialogo de entendimiento y mutuo respeto entre el feto y su madre, a pesar de que poseen identidades diferentes. Sin embargo en ciertas

[17] Se han identificado tres tipos diferentes de estas células: Células T reguladoras naturales, células inducibles y células reguladoras Th17, cuyo análisis pormenorizado escapa al objetivo de esta presentación.

[18] Se clasifican como de clase I no clásicas y se caracterizan por estar compuestos por una cadena pesada α y una cadena ligera constante, la β2-microglobulina. Poseen, al contrario de las moléculas HLA-I, un limitado polimorfismo y una escasa capacidad de reconocer antígenos diferentes debido a su baja variabilidad.

casos, desafortunadamente no existe este respeto en entre ambos y en consecuencia el embarazo termina en aborto.

¿Qué misterio hay detrás del hecho de que una mujer rechace un órgano trasplantado pero sin embargo acepte en la mayoría de los casos sin problemas el feto que como sabemos posee un 50% de componentes extraños heredados del padre? (Peña 2010).

A la vista de este extraordinario misterio, podemos concluir que la naturaleza ha buscado y ha encontrado una forma especial de aceptación materno-fetal, conocido como tolerancia inmunológica entre madre y feto. Esta aceptación mutua es de gran relevancia biológica porque gracias a ella es posible la procreación y la vida misma. De lo contrario no existiríamos ni como especie ni como personas.

Para ello la madre tiene que moderar su sistema de vigilancia inmunológico selectivamente frente al feto y éste establecer una estrategia encaminada a evadir el ataque del sistema inmunológico de la madre.

Una de las herramientas que utiliza el feto está protagonizada por la acción de las moléculas HA-G presentes en el feto y que hoy sabemos tienen como misión evitar ser rechazado por el sistema inmunológico de la madre. Efectivamente, en los tejidos de la placenta conocidos como trofoblasto que están más en contacto con la madre se expresan estas moléculas HLA-G. En este caso las moléculas HLA-G actúan como si el feto desplegase una "bandera blanca de la paz" (Carosella et al., 1995; Carosella, 2000, 2011)[19].

Además, el feto trata de simular su identidad para sobrevivir inhibiendo la expresión en la superficie de sus células de otras moléculas de HLA, principalmente de clase I. Con ello evita ser reconocido como extraño por el Sistema Inmunológico de la madre.

[19] Nosotros también hemos tenido la oportunidad de estudiar los mecanismos que intervienen en la inducción de las moléculas HLA-G en las células normales de la decidua, tejido materno en el contacto directo con el trofoblasto fetal. Los resultados obtenidos demuestran la existencia de una red en la que las hormonas junto con citocinas regulan la expresión de HLA-G en las células deciduales. Esto puede ser de relevancia evitando que el feto en sus fases finales dañe estos tejidos maternos Blanco, O., Tirado, I., Munoz-Fernandez, R., Abadia-Molina, A.C., Garcia-Pacheco, J.M., Pena, J., Olivares, E.G., 2008. Human decidual stromal cells express HLA-G: Effects of cytokines and decidualization. Hum Reprod 23, 144-152.

La madre por su parte, y gracias sobre todo al nuevo equilibrio hormonal propio del embarazo, ajusta su Sistema Inmunológico en la dirección toleróge-nica requerida para no dañar al feto.

En definitiva, el embarazo, nos viene a demostrar que la evolución no se guía por principios rígidos, sino flexibles. Sus normas, si es que existen, no están escritas en términos de "todo o nada" sino que contemplan excepciones venta-josas para el proceso evolutivo aprovechable para los humanos. Un claro ejem-plo de ello es el embarazo en donde la madre no rechaza al feto a pesar de poseer una identidad distinta a la suya. Basado en estas observaciones y otras, Matzinger postula su nueva teoría donde aboga en el sentido de que el Siste-ma Inmunológico tiene capacidad de calibrar el grado de daño potencial de lo extraño para así aceptarlo o rechazarlo (Matzinger, 1994, 2002).

¿Cómo inducir tolerancia en adultos?

En múltiples situaciones clínicas es necesario producir estados de tolerancia en el adulto principalmente para evitar la destrucción de tejidos en caso de enfermedades autoinmunes o para evadir el rechazo de órganos trasplantados.

Hasta ahora el único remedio terapéutico disponible para estas situaciones era provocar una inmunosupresión generalizada e inespecífica. Esto aunque mejora el curso de las enfermedades de tipo autoinmune e incluso la supervi-vencia de órganos trasplantados, tiene el inconveniente de dejar al individuo en una situación de parálisis inmune. Esto abre la puerta para el padecimiento de enfermedades infecciosas, que en muchos casos pueden ser graves.

Por ello, los esfuerzos actualmente van encaminados a producir inhibición selectiva de la respuesta inmune (tolerancia) frente a los componentes desea-dos en cada momento, con lo cual se evitan los efectos colaterales.

Los experimentos pioneros demostrativos de la inducción de tolerancia en adultos fueron realizados por Mitchinson en Inglaterra, quien demostró que la administración de antígenos vía endovenosa, son muy poco inmunogénicos al contrario que cuando se utiliza la vía subcutánea. También demostró que la inyección de cantidades muy bajas o muy altas de antígenos suelen inducir tole-rancia mientras que no ocurre así con cantidades intermedias.

Más recientemente se ha demostrado la acción inhibidora de moléculas que se pueden utilizar para bloquear la respeta inmune en situaciones clínicas gra-

ves. Uno de estos es la administración de la molécula CTLA-4 recombinante fusionado a un dominio de inmunoglobulina (CTLA-4Ig).[20]

20. Este complejo, CTLA-4Ig , tiene la propiedad de no activar el CD80 pero si evita que este receptor se una a su ligando natural, el CD28, que sabemos posee capacidad activante. El bloqueo de la coestimulación asociado a determinadas terapias inmunosupresoras está abriendo la posibilidad de inducir tolerancia duradera en pacientes trasplantados. Esto permitirá disminuir, e incluso interrumpir a medio plazo, las terapias inmunosupresoras, evitando los efectos indeseables asociados a las mismas.

CONFLICTOS ENTRE IDENTIDADES

El sistema inmunológico, como guardián de la identidad individual de cada persona puede entrar en conflicto con otras identidades en muy variadas situaciones.

El problema surge cuando el sistema inmunológico detecta que otras identidades, con características distintas a lo propio, pueden poner en riesgo su YO biológico, cuando se mezclan.

Entre estas situaciones destacamos dos. Cuando el individuo se infecta con microbios patógenos que siempre poseen marcadores de identidad diferentes a los propios. Y cuando una persona recibe de un trasplante, cuya identidad HLA normalmente es distinta a la del donante.

Además existe otra situación de especial relevancia en medicina y es cuando el sistema inmunológico pierde la tolerancia frene a componentes propios. En este caso el Sistema Inmunológico ataca a su propio cuerpo, apareciendo así las enfermedades autoinmunes.

Personas y microbios, dos identidades en difícil equilibrio

Los microorganismos poseen componentes moleculares que no se encuentran presentes en humanos. Afortunadamente frente a estas moléculas poseemos receptores para su reconocimiento, incluso preformados constituyendo parte de la barrea innata defensiva del individuo. En otros casos deben de formarse específicamente frente a cada tipo de microbio.

En la actualidad, la causa mayor de mortalidad en el mundo corresponde a las enfermedades infecciosas, aunque en los países más desarrollados lo son las enfermedades cardiovasculares seguidas de las enfermedades oncológicas e infecciosas.

Los humanos siempre han convivido con los microbios manteniendo un difícil equilibrio. No olvidemos que las bacterias y virus poblaron la tierra desde

mucho antes que los mamíferos y además se piensa que sobrevivirán incluso hasta después de que desaparezcan los humanos[21].

Se tiene evidencias de que más de cien billones de células con 3 millones de gérmenes diferentes es la lista de microbios que viven dentro de nuestro cuerpo. No son sólo nuestros residentes, sino que es posible que afecten profundamente a la respuesta del cuerpo al medio ambiente, a las enfermedades e incluso a los tratamientos médicos.

Muchos de los microbios tienen como finalidad principal la de colonizar nuestro cuerpo para reproducirse y perpetuarse. Cuando los microbios en forma de virus, bacterias, hongos o protozoos invaden nuestro organismo pueden ser reconocidos como enemigos o como aliados. Esto depende del carácter perjudicial, propio de los microbios patógenos, o del carácter beneficioso, cuando se trata de microbios benignos.

Es muy llamativo como Burnet, ya a mediados del siglo XX plantease, la existencia de un ecosistema en equilibrio dinámico. Decía que existía un conflicto entre el hombre y los parásitos, que sorprendentemente viven en un estado equilibrio, lo que precisamente, ha permitido que ambas especies hayan sobrevivido hasta nuestros días (Novo, 2011).

Microbios patógenos, nuestros peores enemigos

Los microbios patógenos han sido, y siguen siendo, los grandes enemigos de la especie humana frente a los cuales nuestros antecesores han estado en permanente lucha. Nuestro Sistema Inmunológico, en legítima defensa, intenta neutralizarlos o destruirlos. De lo contrario las persona puede pagar el error con la muerte por las lesiones tisulares que le ocasionan.

Está claro que las muertes por enfermedades infecciosas son la consecuencia directa del fallo del sistema inmunitario en detectar y neutralizar un determinado germen. Esto demuestra que sin la presencia del guardián, que es el

[21] Las bacterias ya existían en nuestro planeta 2.000 millones de años antes de que pareciera el primer organismo pluricelular y casi 4.000 millones de años antes de que existiera el Homo Habilis.

sistema inmunológico, ni el individuo ni la especie humana habrían podido sobrevivir ni evolucionar[22].

Si después de una infección por microbios patógenos mejoramos, es prueba de que el sistema inmunitario ha realizado su trabajo defensivo de manera correcta, bien por sí mismo, o en ciertos casos, con el apoyo de antibióticos, antivirales, etc. proporcionados por la medicina moderna.

Para hacernos una idea del trabajo del Sistema Inmunológico en la defensa frente a las infecciones, poseemos muchos ejemplos aportados por la naturaleza. Un ejemplo son los niños que padecen inmunodeficiencias congénitas que cuando son severas no son compatibles con la vida por su pronta muerte por infecciones. Otro, las inmunodeficiencias adquiridas como es el caso del SIDA, de tal manera que si el enfermo no recibe tratamiento muere no tanto por efecto directo nocivo del virus sino por las consecuencias derivadas indirectamente de la inmunodeficiencia que produce en el propio virus.

No olvidemos que la historia de la humanidad está marcada por innumerables pandemias que a veces han asolado al mundo. Ha sido necesario alcanzar un elevado índice de bienestar y desarrollo en alimentación, higiene, etc. y contar con el apoyo de los adelantos médicos como vacunas, antibióticos, etc. para desterrar las infecciones como primera causa de muerte entre los humanos en los países más desarrollados.

Microbios beneficiosos

En otros muchos casos, los microbios cuando son de tipo benigno, por ejemplo pueden colonizar los tejidos y mantener su número sin causar daño. Esto ocurre cuando las misma mucosa intestinal e incluso el Sistema Inmunológico de alguna manera "los mantienen a raya" respetándolos. Suelen denominarse "saprofitos" porque son muy bien aceptados al tratarse, en muchos casos, de microbios que favorecen la digestión intestinal o que son productores, por ejemplo de vitaminas (B12, K, etc.) en el intestino.

Otros microrganismo incluso favorecen el equilibrio de la flora intestinal evitando que los microorganismos patógenos crezcan. Muchos de ellos forman

[22] Las enfermedades infecciosas se presentan cuando los gérmenes ocasionan signos y síntomas de inflamación o de perturbación funcional de los órganos dando lugar a problemas clínicos visibles.

parte de dietas especiales que se catalogan como alimentos *probióticos* por contener microorganismos vivos adicionados que permanecen activos en el intestino y ejercen importantes efectos fisiológicos (Sánchez-Guijo, 1990).

Está demostrado que la microbiota promueve la salud y evita la enfermedad. Por ejemplo, se ha demostrado recientemente que ciertos tratamientos contra el cáncer necesitan la presencia de bacterias en el intestino para ser eficaces, ya que se demostrado que ayudan a preparar al Sistema Inmunológico para responder al tratamiento. Estos estudios hacen cada vez más evidente que la medicina moderna tendrá que tener en cuenta a nuestros huéspedes microbianos para ser más eficaz (Couzin-Frankel, 2013).

Hoy se tienen evidencias de que la vida de la especie humana no hubiese sido posible de no haber recibido la ayuda de muchos virus y bacterias. Pensemos que nuestro organismo, que está compuesto de unos 63 trillones de células, está permanentemente colonizado por un número muy superior de microorganismos, que en muchos casos, como venimos diciendo, nos ayudan.

Fronteras entre lo propio y extraño, nuevo paradigma

Basado en la dualidad de comportamiento del sistema inmunológico, por ejemplo frente a los microbios o en el embrazo, ha hecho que el concepto de propio y extraño, como algo interno y externo respectivamente, esté actualmente sometido a revisión por la comunidad científica (Carosella et al., 2008a; Matzinger, 1994, 2002; T. and Carosella, 2005).

De lo contrario no hay manera de entender como la madre no rechaza a su feto o como miles de microorganismos pueden ser tolerados por el sistema inmunológico en unos casos y no en otros. O incluso como dentro del mismo cuerpo existen “zona de privilegio inmunológica” donde el Sistema Inmunológico no interviene (Sánchez-Guijo, 1990).

En suma una regla clásica “propio *versus* no propio” que tiene tantas excepciones hace cuestionarse la propia norma. Por ello el análisis de la función discriminatoria del Sistema Inmunológico es de suma actualidad. De hecho existen diferentes paradigmas que tratan de explicar estos fenómenos. Entre ellos destacan dos. Uno es la teoría de la discontinuidad inmunológica y el otro es la teoría del daño tisular.

Paradigma de la discontinuidad inmunológica

Esta posibilidad ha sido objeto de un coloquio organizado en el Instituto de Francia por las Academias de Ciencias y la Academia de Ciencias Morales y Políticas. El tema discutido fue "La identidad ¿Propio y No-Propio? Individuo y Persona".

El problema se planteó desde el punto de vista tanto inmunológico como filosófico por T. Pradeu, del Instituto de Historia y de Filosofía de las Ciencias de Paris y por E. Carosella de la Academia de Ciencias y director del Centro de Investigaciones Hemato-Inmunológicas del Hospital San Luis de Francia.

En síntesis, en este Symposium se propuso y debatió la "hipótesis de la continuidad" que se basa en los conceptos de inmunogenicidad, por un lado, y por otro en la autorreactividad como una constante normal e indispensable. La idea propuesta es que "cada interrupción en la continuidad espaciotemporal de las interacciones entre receptores inmunes y sus ligandos desencadenaría una respuesta inmune». Es una visión donde el Sistema Inmunológico no se regiría por aquello que es propio versus no-propio, sino que lo haría considerando el grado de continuidad y discontinuidad del estímulo (Carosella et al., 2008a; T. and Carosella, 2005).

Paradigma del daño en tejidos

En ella se postula que la inmunidad está más preocupada por las entidades que hacen daño (daño tisular) que con las que son externas a cada uno de nosotros. Esto explica como las vacunas, además de los gérmenes atenuados, que no hacen daño tisular, necesiten en su composición un coadyuvante (originariamente coadyuvante de Freud), cuya función es estimular al Sistema Inmunológico creando una situación de alerta.

Todo esto hace que la ingente tarea del Sistema Inmunológico sea respetar a nuestras células y a los gérmenes beneficiosos y al mismo tiempo defendernos de los dañinos. ¡Es una empresa formidable! Pensemos también que la frontera entre gérmenes incapaces de hacernos daño y aquellos otros que lo hacen no es fija, porque en ello interviene el grado de funcionalidad del sistema inmunólogo. Así muchos microorganismos cuya patogenicidad habitual es baja, pueden dar lugar a infecciones graves en hospedadores con inmunidad deprimida, por lo que se les llama microorganismos oportunistas.

¿Cuáles son los mecanismos de defensa frente a los microbios?

Existe una amplia variedad de mecanismos desarrollados a lo largo de la evolución de la especie humana para prevenir la invasión de microorganismos, que como venimos diciendo poseen marcadores moleculares distintos a los humanos.

Cuando un patógeno toma contacto con nuestro organismo generalmente lo hace a través de nuestra piel o mucosas, que actúan como barreras naturales evitando que penetre en el cuerpo.

Primera barrera defensiva.

Si por alguna circunstancia, como puede ser una herida, los patógenos consiguen adentrarse en los tejidos, interviene en primer lugar el sistema inmunológico como guardián defendiendo. En este caso los gérmenes son capturados y destruidos por macrófagos y neutrófilos que acuden con gran inmediatez al foco de infección donde se hacen obtenibles por la inflamación que se produce.

Los macrófagos destruyen a los gérmenes mediante fagocitosis y además por la producción de sustancias tóxicas y citocinas como, TNF e IL-1. Estos mediadores, además, son los responsables directos de la fiebre que aparece en las infecciones. De ahí que desde antiguo el termómetro haya sido un medidor fiel de la aparición de infección.

Este sistema se denomina innato porque se encuentra presente en todos nosotros desde que nacemos. Además, se caracterizan porque requiere muy poco entrenamiento y su acción la ejerce sin discriminar entre uno u otro tipo de patógenos, eliminándolos todos por igual.

Segunda barrera defensiva.

Si desafortunadamente la respuesta anterior no ha sido suficiente para frenar el avance de los gérmenes, intervienen los ***anticuerpos*** que tienen la habilidad de atrapar a los gérmenes y detener su avance. Son fabricados por los linfocitos B. Después de formarse pronto llegan a la circulación y a otros líquidos donde actúan neutralizando específicamente al germen que indujo su formación y no a otros.

Pero si desgraciadamente los gérmenes consiguen entrar en las células del organismo, la cuestión se complica enormemente porque en las células no pueden entrar los anticuerpos para neutralizarlos.

Tercera vía de defensa.

¿Qué ocurre entonces? Afortunadamente todas nuestras células cuando están infectadas disponen de mecanismos de alarma para informar al sistema inmunológico del peligro que representa para las personas.

¿Cómo lo hacen? Cada célula dispone de un sistema que es capaz de trasportar, como si de "camiones" intracelulares se tratara, a la superficie celular los componentes de esos microbios, esencialmente virus. De esa manera los exponen al Sistema Inmunológico que queda informado de que tal o cual célula está infectada. Estas sustancias con capacidad de trasportar y de exponer en la superficie celular a las partículas de bacterias y virus son las moléculas de histocompatibilidad HLA, que ya hemos tratado con anterioridad.

Una vez que el Sistema Inmunológico identifica que una célula está infectada toma el camino más expeditivo consistente en destruir dichas células con lo cual interpreta elimina el problema de raíz, sin interesarse cuales son las funciones que esas células realizan en el mantenimiento de la vida del individuo.

Los linfocitos que intervienen identificando y destruyendo a las células infectadas son linfocitos destructores, conocidos como T citotóxicos (Tc). Estos linfocitos utilizan para reconocer a las moléculas HLA y al trozo de microbio unido a ellas, receptores presentes en sus membranas que actúan como los "lectores de barras" que vemos en los comercios.

Esto es lo que podemos llamar "batalla cuerpo a cuerpo por la identidad" entre un linfocito y una célula propia marcada de muerte por un virus que se hace expresar en su superficie por moléculas HLA.

Cambios de identidad, estrategia de los microbios para infectar

Las bacterias y los virus poseen la capacidad de desarrollar estrategias que les permiten evadir al sistema inmunológico, a pesar de que éste se encuentra siempre vigilante.

Son muchas y muy variadas las habilidades desplegadas en este sentido. El problema es que los microorganismos pueden evolucionar con mayor rapidez que sus hospedadores y así conseguir ventajas que facilitan la infección.

Todo ello a pesar de que el mecanismo de reconocimiento usado por la respuesta inmunitaria ha evolucionado de tal manera que permite identificar una

cantidad casi infinita de antígenos y dirigir la respuesta específicamente frente a cada uno de los agentes patógenos que nos infectan.

En muchos casos las estrategias usadas por los microbios son de cambio y a veces enmascaramiento, de su verdadera identidad. De esta manera trata de burlar la acción defensiva del Sistema Inmunológico, tanto de tipo innato como adaptativo. Las formas usadas por los microrganismos son muy variadas. Entre ellas destaca el recubrimiento de proteínas tomadas del mismo hospedador, o la liberación de antígenos al medio para bloquear su interacción con el Sistema Inmunológico, o el cambio de moléculas de superficie durante las diferentes fases del desarrollo, otra variando su composición antigénica, etc.

Un claro ejemplo de un microorganismo de gran patogenicidad que cambia su identidad, como estrategia infectiva, es el VIH responsable del SIDA, tal como demostraron *Luc Montagnier y Françoise Barr-Sinoussi* en Francia.

Pandemia de sida como reto médico y social.

El VIH utiliza astucias verdaderamente sofisticadas para evitar ser identificado y destruido por las defensas de las personas que infecta. Al mismo tiempo trata de no ser letal a corto plazo, lo que facilita su propagación a otras personas.

Todo ello hace que el SIDA sea un verdadero reto médico, pero también social, ético y científico. El SIDA es una de las epidemias más devastadoras que ha afrontado la humanidad[23].

La pandemia a nivel mundial se encuentra en una plateau, esto es sin descender significativamente, a pesar de los nuevos sistemas de tratamiento con antirretrovirales. De los 35 millones de personas seropositivas, reciben tratamiento el 90 % de las personas que viven en países desarrollados, mientras que solo lo reciben el 60 % de las personas que viven en países subdesarrollados, muchos de los cuales corresponden al área Subsahariana.

[23] Desde que comenzó la epidemia, a finales del siglo pasado, más de 60 millones de personas se han infectado, de las cuales actualmente hay unos 35 millones de portadoras del VIH. Además ya se han producido más de 30 millones de muertes en las cuatro décadas desde que se hizo visible la infección. Sólo en el 2012 se han infectado en el mundo por VIH casi tres millones de personas o lo que es lo mismo, unos cinco nuevos contagios por minuto. En ese mismo año han muerto de esta enfermedad más de dos millones de personas, lo que ha hecho que descienda muy significativo la esperanza de vida de la población de los países más afectados.

Ante esta situación, nuestro Grupo en el Hospital Reina Sofía de Córdoba y en la Universidad de Córdoba, venimos trabajando, en los aspectos inmunológicos prácticamente desde la aparición de esta infección. En concreto nuestro objetivo era desenmascarar las estrategias utilizadas por el VIH para infectar sin ser descubierto. También era conocer las casusas del fallo del sistema inmunológico que sólo en muy contadas ocasiones consigue por sí mismo frenar la progresión de la infección de las personas que infecta.

¿Cómo enmascara su identidad el VIH para infectar y matar?

Entre las estrategias que utiliza el VIH, destaca el cambiar de identidad a una velocidad de vértigo con lo cual toma ventaja sobre el Sistema Inmunológico que tiene que adaptarse con extrema celeridad, muchas veces imposible, a las modificaciones del virus. Esto se debe a que cuando el virus se reproduce comete una gran cantidad de errores en su RNA, lo cual hace que se generen infinidad de nuevos componentes moleculares en membrana que hacen adopte una nueva identidad que escapa a la acción vigilante del sistema Inmunológico.

El problema es que Cuando el Sistema Inmunológico aprende a identificar un determinado virus con una composición molecular determinada, éste cambia, y de nuevo tiene que empezar su trabajo para reconocerlos de nuevo. La consecuencia de todo esto es que el VIH-1 cambia en cada persona de perfil (identidad) que infecta. Pensemos que el virus de la gripe produce sus cambios sustanciales una vez cada año pero el VIH lo hace casi contantemente. Esto conduce a un agotamiento del Sistema Inmunológico que le hace ineficiente. Es como "cambiarse de chaqueta" contantemente ¡Esto no hay Sistema Inmunológico que lo aguante!

Por si esto no es poco, el VIH posee otras formas de cambiar su identidad o al menos enmascararla. Por ejemplo recurre a ocultar su presencia recubriéndose de azucares para evitar que el Sistema Inmunológico lo descubra. O por ejemplo posee la capacidad ocultarse pasando a una forma latente, a un estado de provirus, "escondiéndose" en el propio genoma. Esto crea una enorme dificultad para el sistema inmunológico que no puede identificar y en consecuencia destruir las células portadoras del virus. Sin embargo en cualquier momento estos provirus pueden replicarse de nuevo y generar nuevas formas virales (Palesch and Kirchhoff, 2013).

Pero incluso el VIH puede actuar sobre las células del individuo que infecta cambiando sus moléculas de superficie más definidoras de su identidad, como las moléculas HLA. Con ello estas células no muestran estar infectadas y así dificultar su destrucción.

HLA-G e infección por VIH

En este sentido en nuestro grupo de investigación, en colaboración con los Dres. Carosella y J. Dausset del Hospital de París y el Dr. J.M. Kindelán y A. Rivero del Servicio de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital, nos propusimos, con la ayuda de los estudiar los niveles de HLA-G en enfermos VIH seropositivos. En concreto lo que propusimos estudiar es si el VIH tiene algún efecto en los niveles de las moléculas tolerógenicas HLA-G. Si esto fuese así se podría deducir que el VIH utiliza una estrategia equivalente a la que usa el feto modificando las moléculas HA-G para defenderse del sistema inmunológico de la madre24 (Lozano et al., 2002).



Luc Montagnier y Françoise Barr-Sinoussi

En concreto lo que hemos visto por estudios cartométricos realizados por los becarios J. M. Lozano, M. Frías y L. Orgaz es que en la superficie de las células que se infectan aumenta de la expresión de moléculas HLA-G. Esta estrategia puede contribuir a la gran peligrosidad de este virus y la gran dificultad para obtener una vacuna frente al mismo. Esto es verdaderamente importante por cuanto nos indica que el VIH está copiando la misma estrategia que usa el feto para defenderse de su hospedador.

[24]. Recordemos que normalmente el HLA-G se encuentra en el trofoblasto de la placenta defendiendo al feto pero hemos visto que esta molécula también aparece en muchas células, monocitos y algunos linfocitos T, obtenidos de individuos VIH-1+ mientras que ni los monocitos y ni los linfocitos de individuos sanos expresa esta molécula.

También hemos encontrado que los niveles de HLA-G aumentaban aún más cuando los individuos VIH-1+ eran tratados con antirretrovirales (Cabello et al., 2003; Lozano et al., 2009). Este dato es de relevancia y por ello lo hemos patentado[25] por un doble motivo. Por un lado puede ser utilizado como marcador para conocer si los enfermos siguen o no el tratamiento con antirretrovirales. Además, este hecho deja constancia de que los antirretrovirales ejercen una potente acción bloqueando la replicación viral pero por otra parte pueden tener otros efectos menos beneficiosos consistentes en proteger a las células infectadas, esencialmente los monocitos y macrófagos del ataque del Sistema Inmunológico.

Interpretamos que esto explica el hecho de que los antirretrovirales se tengan que tomar de por vida debido. La explicación es que la sobre expresión de HLA-G en macrófagos y monocitos puente establecer sititos privilegiados del virus debido a que se puede proteger en forma de reservorios virales de VIH que con sabemos es la principal limitante

Todos estos aspectos representan un serio impedimento para la elaboración de una vacuna eficiente frente al sida, aspecto éste que no deja de ser preocupante por la dificultad de controlar esta pandemia. Así la posibilidad de enfermar queda en manos de las medidas preventivas de cada persona con el agravante de que los portadores de VIH, aunque no presenten síntomas de infección, poseen la capacidad de contagiar a otras personas (Voronin et al., 2010).

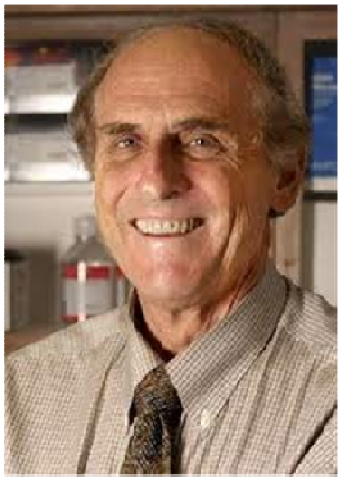
Camuflaje de identidad del VIH como problema para la vacuna

Ensayos e intentos encaminados a la obtención de una vacuna frente al SIDA se han realizado incesantemente, pero todos ellos han sido infructuosos. El hecho es que todavía no se dispone de una vacuna que prevenga la infección por VIH con suficiente eficacia como para que aconseje su uso.

La vacuna con la que mejores resultados se han obtenido ha sido la conocida como de Tailandia pero desgraciadamente la capacidad de protección tan solo

[25] Se trata de la demostración de que la molécula HLA-G se encuentra ampliamente expresada en monocitos de individuos HIV positivos y de las aplicaciones derivadas de este fenómeno conducentes a la evaluación y seguimiento clínico de estos pacientes.2001. Ref. P200100333.. Universidad de Córdoba e Instituto IMIBIC, por J. Peña, L. Galiani, J. M. Ki. y E. Carosella.

era del 30%, por lo que no se ha aconsejado su uso masivo. La razón es que aunque protege a baja escala, su empelo sería perjudicial porque generaría tal grado de confianza y despreocupación que su efecto final podría ser el contrario al propiciar incluso un aumento de contagios entre personas.



Prof. Ralph Steinman (1935-2013)

Vacunas contra el SIDA, nuevos abordajes del grupo español

Consciente de la dificultad de obtención de una vacuna pero conscientes de la necesidad de su obtención, es como nuestro Servicio se unió al "Grupo Español de Vacunas contra el SIDA"[26].

La originalidad del Grupo Español ha sido, considerando los cambios de identidad que el VIH, intentar combatir al virus con su propia arma, esto es utilizar para inmunizar a cada persona sus propios virus con su perfil de identidad propio..

Esto es lo que se denomina vacuna terapéutica y personalizada aplicable en individuos ya portadores de VIH-1 con el objetivo de potenciar sus defensas, específicamente frente al virus que los está infectando.

También se ha venido trabajando en vacunas preventivas con abordajes distintos. En ambos tipos de vacunas se han obtenido resultados alentadores al observarse descensos importantes de la carga viral y activación de la defesas específicamente frente al VIH.

Vacuna personalizada con virus autólogos

[26] Este Grupo está apoyado por el Ministerio de Sanidad y diferentes instituciones como la Caixa y del que forman parte diferentes Centros e Instituciones entre los que se encuentran el el Hospital Clinic de Barcelona, el Hospital Gregorio Marañón de Madrid, el Instituto y el Hospital Carlos III de Madrid, el Hospital German Trias, Puyol de Badalona, el Hospital Reina Sofía de Córdoba y la Universidad de Córdoba.

El objetivo ha sido elaborar una vacuna terapéutica para su uso en los 30 millones de enfermos VIH seropositivos que existen en el mundo actualmente o los tres mil que se encuentran en España. De esta forma se pretende potenciar su Sistema Inmunológico frente al VIH y además evitar los efectos adversos de los antirretrovirales cundo se usan durante largo periodo de tiempo.

Para preparar esta vacuna se usaron virus y células dendríticas obtenidas del mismo paciente que va a ser vacunado. Los virus se atenuaron por calor, que los hace inocuos antes de su incorporaron a células dendríticas[27], también como decimos, obtenidas de los mismos enfermos a los que después se reinyectarán.

La vacuna se administró a enfermos VIH-1 positivos en el Hospital Clinic de Barcelona bajo la supervisión de los doctores, F. García y J.M. Gatell, mientras que los estudios se realizaron en los distintos centros mencionados con autoridad. A cada uno de los enfermos se les interrumpió la medicación antirretroviral antes de administrarle la vacuna y se realizó el seguimiento durante 24 semanas, periodo en el cual se fue comprobando la evolución de la infección.

Los posibles efectos beneficiosos de esta vacuna se basan en la capacidad de las células dendríticas de actuar como células presentadoras de antígenos, lo que permitiría mejorar la respuesta inmune específica frente al VIH.

Recordemos que las células dendríticas son las responsables de atrapar los virus, en este caso el VIH-1, y presentarlos en los ganglios que es donde normalmente se produce la activación del Sistema Inmunológico

Los primeros resultados fueron publicados en la revista Journal of Infectious Diseases demostrándose que en los enfermos vacunado, desciende la carga viral de forma notoria y aparecen nuevos linfocitos específicamente sensibilizados frente a los nuevos virus VIH-1 en cada uno de los pacientes (Garcia et al., 2011).

[27] Las células dendríticas se usan por su capacidad de estimular al Sistema Inmunológico. El descubrimiento de esta propiedad ha llevado al inmunólogo Dr. Raph Steinman a recibir el premio Nobel a de Medicina el año 2011. Además de en la preparación de vacunas frente a microbios, estas células, se utilizan también en la elaboración de vacunas frente a tumores de páncreas y pulmón.

Los estudios sobre la respuesta inmune innata de estos mismos individuos han sido realizados por nuestro Grupo de Córdoba[28] y los resultados se publicaron en la revista Viral Immunology (Pena et al., 2012) y también fueron discutidos en la Conferencia Global VIH-1 Vaccine Enterprise que sobre vacunas del SIDA se celebró en Barcelona (2013).

Se estudiaron las células NK, que como se sabe son de sumo interés en la respuesta inmune innata en donde despliegan una importante acción de bloqueadora de la progresión de la infección por VIH-1. En concreto, nos propusimos analizar son los posibles cambios aparecidos en estas NK y en sus receptores más relevantes en los enfermos vacunados.

El interés de este trabajo radicaba en el hecho de que, hasta ahora, en los trabajos publicados referentes a vacunas terapéuticas para VIH-1, no se han estudiado ni la respuesta inmune innata ni las células NK a pesar de que como decimos son piezas esenciales de la defensa frente a infecciones virales.

En concreto, en los pacientes tratados con esta vacuna, se estudiaron diferentes tipos de células NK según sus características funcionales: más destructoras, más reguladoras y más antiinflamatorias[29]. También se estudiaron sus receptores reguladores[30] (Tarazona et al., 2002).

Los resultados obtenidos demostraron un aumento muy significativo de la subpoblación NK de tipo antiinflamatoria en pacientes inmunizados pero no en los individuos placebo. Se interpreta que, este aumento puede ser de especial relevancia por su capacidad de bloquear la progresión de la infección VIH-1 en los individuos vacunados debido a que estas células producen y secretan las quimiocinas CXCL4 y CCL5 (Gomez et al., 2007) que como se sabe interfieren con la entrada del VIH-1 en las células huésped (Hanke et al., 2002).

Ello se debe a que las quimiocinas CXCL4 y CCL5 tienen la capacidad de unirse a los receptores CXCR4 y CCR5 respectivamente que como se sabe actúan, junto con el DC4, como receptores del VIH-1. En consecuencia, bloquean por inhibición competitiva, la entrada del VIH a las células diana, lo que puede

---

[28]. El grupo, en lo que se refiere a la parte inmunológica, está compuesto por J. Peña, A. Rivero, R. González, M. Frías, Ángela Camacho y L. Castro entre otros. Todos ellos pertenecientes al grupo PAI "Inmunología Molecular" (CTS208) de la Junta de Andalucía.

[29]. las subpoblaciones NK: destructoras ($CD56^{dim}$), mas reguladoras , ($CD56^{bright}$) y más antiinflamatorias ($CD56^{neg}$)

[30]. Entre estos receptores estudiados se encuentran CD85j/ILT-2, CD94, NKG2A y NKG2C.

explicar, al menos en parte, el efecto beneficioso observado en la vacuna al disminuir la carga viral (Choe et al., 1996; Hanke et al., 2002).

En relación a los receptores de las células NK estudiados, se observó un descenso de los niveles de uno de ellos, el CD85j, que tiene función inhibidora, en estas células. La disminución de este receptor tras la vacuna podría facilitar la actividad destructora y secretora de las células NK en una acción liberadora de la función NK que a modo de símil, equivaldría a levantar el pie del freno de una maquinaria destructora.

Los resultados obtenidos con esta vacuna invitan al optimismo, según palabras de Felipe García, del Hospital Clínic de Barcelona.

La estrategia que se seguiría cuando se llegue a aplicar eta esta vacuna de manera rutinaria, sería administrar primero antirretrovirales para bajar los niveles sanguíneos del virus VIH y luego la vacuna, para que no vuelvan a aumentar.

Una de las grandes ventajas de esta vacuna es que sería mucho más barata que el tratamiento con antirretrovirales.

Vacuna terapéutica usando virus de la viruela

Aunque los resultados con virus y células dendríticas autólogas son prometedores, recientemente el Grupo Español de Vacunas de VIH/SIDA del que formamos parte, ha dado un paso más iniciando el ensayo con una nueva vacuna frente a VIH-1 en pacientes infectados por VIH-1 crónicos y en tratamiento.

Para esta vacuna se usan los virus atenuados vaccinia tipo Ankara (MVA)[31] como vector, al que se le han insertado 4 genes (gp120, gag, pol y nef) del VIH-1 tipo B para conformar el vector conocido como MVA-B. Este vector ha sido preparado y patentado por Mariano Esteban en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas. También este mismo vector está utilizándose en un ensayo

[31]. Concretamente el MVA "Modified Vaccinia virus Ankara" (MVA) se usó en el programa final de erradicación de la viruela tras numerosos pases por fibroblastos de embrión de pollo al objetivo de tener una vacuna con un perfil de seguridad alto que infectan pero de forma no productiva a células de mamíferos. Este virus es incapaz de multiplicarse en las células humanas pero si de producir los antígenos del VIH. Este proyecto ha sido aprobado por La Dirección General de terapias Avanzadas del Ministerio de Sanidad y Política Social. 2011.

de vacuna preventiva en España32. Además, estudios previos han demostrado que MVA-B no posee toxicidad cuando se ha administrado a animales.

¿Por qué utilizar el virus de la viruela como vector? Porque es un virus grande que permite usarse como transportador de genes del VIH y además porque el organismo, al tratarse de una enfermedad ya erradicada, las personas menores de 40-45 años, que como se sabe no se vacunaron en su día, no poseen defensas activas frente al mismo[33]. De esta manera el Sistema Inmunológico no interfiere con la vacuna.

Esto explica los fracasos obtenidos en los intentos de vacunas anteriores (recuérdese el caso del uso fallido del vector del virus del resfriado común)[34.]

Así el objetivo concreto del Grupo ha sido el de evaluar la seguridad de las personas y cambios en la inmunidad específica frente a VIH-1 tras la administración de la vacuna MVA-B. Lo que se pretende es aumentar la inmunidad innata y específica frente al VIH-1, lo que podría permitir una interrupción del tratamiento antirretroviral limitando los efectos secundarios del mismo, como la toxicidad y reducir los costes del tratamiento con antirretrovirales de estos enfermos.

Se determinaron la carga viral, el recuento de CD4 y la respuesta específica frente a VIH-1, midiendo además los niveles de anticuerpos, células destructoras y colaboradoras específicas. De nuevo, en esta vacuna, nuestro Grupo se encargó de analizar la respuesta innata a través de estudios en células NK y sus receptores[35.]

---

[32]. Efectivamente en España se está desarrollando un primer ensayo clínico en fase I de una vacuna preventiva contra el VIH que utiliza el MVA-B. En este proyecto colaboran el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y los hospitales Gregorio Marañón, de Madrid y Clínic, de Barcelona.

[33] Esto hace que el virus con su carga de genes HIV-1 pueda llegar a las células que infecta sin ser descubierto y destruido por el Sistema Inmunológico del individuo donde se inyecta. A la vez este virus MVA-B puede subsidiariamente (posteriormente) activar al Sistema Inmunológico del huésped con lo que se generarían defensas útiles para nuevas infecciones (esto es el efecto vacuna).

[34] Al no tener estas personas defensas frente a este virus con el que nunca han tenido contacto. De ahí que se esté pensando seriamente en iniciar la vacunación frente a esta enfermedad. De hecho parte de muchos de los soldados de muchos ejércitos están siendo vacunados contra el virus de la viruela. Esto trae de la mano otra consideración y es la peligrosidad derivada de que las personas más jóvenes no estén vacunadas al estar erradicada esta infección. Ello se debe a que podrían ser blanco de una hipotética guerra bacteriológica

En la actualidad, ya estamos analizando estos resultados en el ensayo a "doble ciego" diseñado a tal fin y en breve sabremos cuáles son los resultados cuando se proceda a identificar cada uno de los enfermos.

Detener la infección del SIDA, así como la malaria y la tuberculosis es una de las metas que para el 2015 fijó la ONU en los Objetivos de Desarrollo del Milenio en el año 2000. Con la vista puesta en este objetivo deberíamos participar todas las disciplinas relacionadas con la salud y la enfermedad, no de forma aislada como hasta ahora se ha venido haciendo, sino a través de esfuerzos conjuntos y coordinados (Voronin and Snow, 2013).

Gabriel Garcia Márquez decía "que frente a la opresión, la sequía y el abandono, nuestra respuesta es la vida. Ni los diluvios, ni las pestes, ni las hambrunas ni los cataclismos ni siquiera las guerras eternas a través de los siglos han conseguido reducir la ventaja tenaz de la vida sobre la muerte".

Por ello debemos ser optimistas, en el sentido de que aunque no disponemos de una vacuna contra el sida, sí disponemos cada día de mayor información sobre los principales atascos que han existido en el pasado de tal manera que nos van dando luz (y esperanza) de que en fechas no muy lejanas, aunque no predecibles, se pueda dispones de medios eficaces preventivos frente a esta terrible pandemia.

Trasplante: conflicto entre identidades distintas

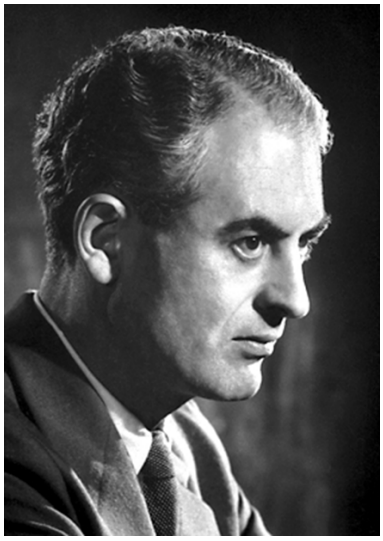
Salvar vidas mediante trasplantes es una de las mayores aventuras de la medicina del siglo XX.

La forma de gestionar el conflicto de identidades es distinta entre el feto y la madre, que entre un órgano trasplantado y el receptor del mismo. Mientras que el embarazo es un proceso biológico perteneciente a la misma esencia de la evolución humana, los trasplantes son procesos artificiales producto de la tecnología médica moderna y no previsto en términos evolutivos.

Así, el rechazo de trasplantes es el resultado de un serio enfrentamiento debido a que se mezclan dos identidades biológicas de individuos distintas, la del donante y la del receptor del órgano.

Todo empezó a conocerse cuando el biólogo Peter Medawar fue expresamente contratado por el Gobierno de Inglaterra para dilucidar cuál era la causa de la destrucción de injertos de piel en las personas afectados por quemaduras producidas como consecuencia de los bombardeos alemanes sobe Londres durante la Segunda Guerra Mundial. Pudo entonces Medawar observar que cuando los injertos de piel se realizaban de ratones adultos a otros también adultos no emparentados, eran sistemáticamente rechazados. Además pudo también demostrar que si un ratón que había rechazo un injerto de piel era de nuevo trasplantado con piel de la misma cepa de ratones eran rechazados con mayor rapidez e intensidad que la primera vez eran trasplantados (Medawar, 1946).

Todo esto hizo que Medawar concluyese que el rechazo se realizaba por la intervención del sistema inmunológico. Para ello se basó en el hecho de que el rechazo de piel seguía las mismas reglas que la respuesta inmune frente a antígenos. Entonces ya se sabía, que tras un segundo estímulo con un mismo antígeno la respuesta inmune (respuesta secundaria) es mucho más intensa y virolenta que ante el primer estímulo.



Peter B. Medawar
(1915-87).

Después estos datos fueron confirmados por Mitchinson, al demostrar que la capacidad de rechazo podía transferirse de un animal a otros reinyectando a animales linfocitos de otros animales que ya habían rechazado un trasplante (Mitchison, 1953).

Entonces llamó mucho la atención el hecho de que el Sistema Inmunológico fuese el responsable del rechazo de trasplantes, no fue fácilmente entendible en el siglo pasado. El problema surgió cuando sorprendió que una reacción inmune, que se siempre había sido considerada como beneficiosa, en este caso llamativamente produjera daños destruyendo tejidos, máxime cuando se suponía serian útiles al animal que los recibía.

Por otra parte y tal como se ha comentado con anterioridad, J. Dausset, pudo precisar que las moléculas HLA eran las responsables del rechazo de los trasplantes. Esto definitivamente abre las puertas a la realización de los trasplantes que han revolucionado la medicina en la actualidad.

Así, cuando se realiza un trasplante de órganos sólidos como es el hígado, riñón o de cualquier otro órgano, generalmente tanto el donante como el receptor poseen identidades distintas al tener moléculas HLA diferentes. Esto hace que, el receptor del órgano trasplantado interprete que se ha violado su individualidad y en consecuencia activa su Sistema Inmunológico al objeto de destruir (rechazar) el órgano trasplantado[36] (Briceno et al., 2001).



Paul Terasaki
(1929 -)

Este hecho de perturbación de la intimidad individual, es percibido incluso por los cirujanos que lo realizan. El Dr. Carlos Pera en repetidas ocasiones me ha comentado que cuando extirpa un tumor tiene la sensación "de que está reparando un error de la naturaleza", pero cuando realiza un trasplante colocando un hígado de una persona en el interior de otro individuo, tiene la sensación de que "está transgrediendo las leyes de naturaleza al entrar en lo más íntimo de la persona que lo recibe.

Si hoy son posibles los trasplantes es porque la medicina moderna puede bloquear el fenómeno del rechazo, que es el choque entre dos identidades diferentes. Por ello, el éxito en la supervivencia de los expresión de los trasplante se logra conseguir a) buscando el menor número de diferencias HLA entre donantes y receptores o bien b) inhibiendo (adormilando) el Sistema Inmunológico de las personas que reciben el trasplante, para evitar el conflicto de identidades que conduce al rechazo del mismo[37].

[36] Cuando el trasplante es de médula el conflicto surge en sentido contrario. Son las células trasplantadas al individuo irradiado y por tanto sin componentes celulares inmunocompetentes las que pueden atacar al receptor en lo que se viene en denominar "graft verus host" (rechazo contra el hospedador).

[37] Sin embargo debemos de estar vigilantes para procurar que la persona trasplantada no tenga mayor grado de susceptibilidad al padecimiento de infecciones como consecuencia del bloqueo realizado de su Sistema Inmunológico.

Estudio de las moléculas HLA en trasplantes

Las moléculas de HLA se estudian (tipaje) de una manera extensiva desde hace cuatro décadas en los Laboratorios de Histocompatibilidad siguiendo métodos serológicos de gran precisión y sensibilidad por micro técnicas introducidas por P. Terasaki. En concreto a Terasaki se le ocurrió utilizar micro placas con 90 pocillos de 20 microlitros cada uno de ellos, pero equivalentes a una gradilla de 90 tubos clásicos, y que desde entonces se conocen como "placas de Terasaki" (Terasaki, 1960).

Hoy, además se analizan los genes codificadores de los antígenos HLA tanto de clase I como II en el laboratorio mediante técnicas de genotipaje.

También en ciertas circunstancias es necesario hacer cultivos mixtos de linfocitos entre donantes y receptores. Nosotros tuvimos la oportunidad de generar un equipo para la recogida de micro cultivos linfocitarios realizados por primera en dichas placas. Este equipo fue patentado con el nombre de London *Miniharvester* y la técnica publicada. Hoy se utiliza en muchos laboratorios de Inmunología (Peña and Festenstein, 1975).

HLA-G en trasplantes de corazón

Como hemos indicado con anterioridad las moléculas HLA-G participan protegiendo al feto del sistema inmunológico de la madre. Ante esta evidencia cabe preguntarse si un órgano trasplantado podría inducir su producción y si así fuese ¿Tendrían estas moléculas formadas función protectora del rechazo?.

Si esto fuese así se podría interpretar que las nuevas moléculas HLA-G serían beneficiosas facilitando la aceptación de del trasplante (Rouas-Freiss et al., 2003).

En este sentido y en colaboración con el grupo del Prof. E. Carosella y J. Dausset de París iniciamos trabajos para comprobar esta hipótesis en trasplantes de corazón.

Pudimos demostrar que con Los resultados obtenidos realizados mediante técnicas de Inmuno-histo-química, en biopsias de miocardio procedentes de corazones trasplantados, que indicaban que efectivamente en el corazón trasplantado se inducían moléculas HLA-G en sus células. Al mismo tiempo se vio

que existía una relación positiva entre la aparición de HLA-G en las biopsias y un mejor gado de aceptación de los trasplantes de estos corazones (Luque et al., 2006b).

En concreto en los corazones que presentaron uno o varios episodios de rechazo agudo mostraron bajos niveles de expresión de HLA-G, mientras que en individuos que no presentaron ningún tipo rechazo agudo, después de haber sido trasplantados, se observaron altos niveles de HLA-G. También se estudiaron los niveles de HAL-G soluble en estos pacientes, encontrándose que aquellos que prestaban niveles más bajos de esta molécula en suero presentaban mayor número de episodios de rechazo (Luque et al., 2006b).

En otro de los trabajos se midieron los niveles de HA-G solubles en suero de los pacientes a trasplantar y que a su vez estaban recibiendo inmunosupresión. Se encontró que el mejor pronóstico del trasplante, con menor grado de episodios de rechazos agudos, se presentaba en aquellos enfermos que en el momento del trasplante presentaban valores más altos de HLA-G(Luque et al., 2006a)

También hemos medido el polimorfismo genético 14-bp de HLA-G en relación a los niveles de HLA-G solubles existentes en cada momento. Encontramos que ciertas formas polimórficas de se esta molécula se relacionan con altos niveles de HLA-G en su forma soluble presentes antes y después del trasplante y que ello tiene relacionan con la intensidad del rechazo (Torres et al., 2009).

La conclusión ha sido que niveles altos tanto de HLA-G en biopsias de miocardio como HLA-G soluble en suero, obtenidos en pacientes de corazón trasplantado, así como ciertos polimorfismos genéticos 14-bp de HLA-G, están asociados con un mejor grado de aceptación del injerto. Esto refuerza la posible función tolerógenica de la molécula HLA-G en trasplantes y abre las puertas para su uso como elemento predictivo de rechazo del corazón trasplantado.

Además, el polimorfismo genético de HLA-G, puede ser de gran valor para permitir ajustar los niveles de inmunosupresión a sus límites más inferiores con lo que sin dejar de proteger al trasplante también proteja al individuo de futuras infecciones, sobre todo virales (Torres et al., 2009).

Atasco de identidades en el uso de células madre

Las células del organismo mueren con el tiempo y son repuestas gracias a las células madre presentes en los tejidos. Lo que pretende la medicina regenerativa es llevar al terreno de la clínica esa propiedad natural que tienen las células madre de reemplazar a las células que se van perdiendo con la edad.

La terapia génica con células madre que tiene sin duda unas posibilidades extraordinarias en el futuro en la medicina regenerativa posee también sombras que requieren soluciones para muchos de los atascos actuales para su uso.

La principal fuente de conflicto deriva de la identidad de las células madre con las posibles personas receptoras porque estas células tienen moléculas de histocompatibilidad que le confieren una identidad definida. Esto hace que no sea fácil encontrar receptores adecuados (compatibles) cuando las células madre se obtienen de embriones o incluso cuando proceden de individuos adultos distintos a aquellos en los que se van a implantar.

Esto se está tratando de solucionar transfiriendo a las células madre núcleos de células del receptor del individuo que va a recibir el trasplante para hacer coincidir sus marcadores inmunológicos, las moléculas HLA. Otra forma es "reprogramar" células normales de un individuo para hacerlas llegar al estado de células madres. Estas células, conocidas como IPS (induced Pluripotent Stem) podrían ser también una solución por dos razones. Se pueden redirigir hacia el linaje celular deseado y además se implantaría en el mismo individuo del que se han obtenido (Takahashi and Yamanaka, 2006)

Sin embargo tanto las células madre con implantes de núcleo de células adultas como las IPS, son de difícil utilización en la clínica actualmente dado que se encuentran en una fase de estudio muy preliminar. Sin embargo, hoy nadie duda de la potencialidad del uso en el futuro y los beneficios que ello pueda reportar en medicina personalizada y regenerativa (Couzin-Frankel, 2013).

Conflictos de identidades en trasplantes de cara

Un caso especial de trasplante es el de cara, por confluir en el mismo un doble conflicto de identidades, por un lado la identidad biológica y por otra la identidad psíquica del individuo trasplantado.

El conflicto relacionado con la identidad psíquica en este tipo trasplante es tan importante que para su realización, se requiere aprobación expresa de la comisión de ética de cada país después de analizar la fortaleza emocional del paciente. Por otra parte, el conflicto inmunológico es el esperado al tratarse de un tejido, la cara, extraño al individuo[38].

En consecuencia, esto confirma que tenemos dos identidades superpuestas, dando la razón a los filósofos griegos que ya hablaban de nuestra doble dimensión como personas, psíquica y somática[39].

Autoinmunidad: conflicto Sistema Inmune con su propio cuerpo

La clave de un sistema inmunológico saludable es su alta capacidad de distinguir entre las células de su propio cuerpo, "yo biológico", y las células extrañas, "no-yo". El Sistema Inmunológico normalmente respeta (autotolerancia) las células que llevan los marcadores distintivos propios, pero cuando encuentran células u organismos que llevan marcadores extraños, no tardan en lanzar un ataque defensivo.

Sin embargo, en situaciones especiales, el Sistema Inmunológico puede por error interpretar que las células propias del organismo, no son tales, en cuyo caso ataca sus propios tejidos. El resultado es la aparición de enfermedades autoinmunes que son en definitiva el resultado visible de un conflicto de identidad por el cual el Sistema Inmunológico no reconoce como propio y objeto de protección a ciertos componentes moleculares y celulares del cuerpo donde asienta.

---

[38] Por tanto, el tratamiento post trasplante tiene que contemplar el aspecto inmunológico, con inmunosupresores y el aspecto psíquico, con terapia psicológica. Todo ello, para evitar el rechazo inmune por una parte y por otra, el rechazo psicológico de la personas que ahora tiene que enfrentarse a una "nueva imagen" física distinta a la suya original. Confirmando todo esto no nos extrañan las palabras pronunciadas por Rafael, primer trasplantado de cara en España recientemente en el Hospital Virgen del Rocío, quien exclamaba en una de sus primeras declaraciones a raíz de mirarse al espejo "¡! Yo, soy yo¡¡" "¡! Yo soy yo¡¡".

[39] A estas dos dimensiones se le podría añadir una tercera, conocida desde la antigüedad como el "noes". De esta manera se visualizaba a los humanos como seres tridimensionales constituida por el soma, psique y "nous". Estos tres planos estarían unidos a pesar de su multiplicidad y conformarían la persona. Es decir el hombre tiene una dimensión corporal (cuerpo), dimensión psíquica y lo que se vine en llamar dimensión del espíritu o del logos, por tanto, el ser humano es la unidad en que se unifica y totaliza el cuerpo y el espíritu.

Se produce entonces una pérdida de la autotolerancia cuyo fallo puede tener su origen, bien en defectos funcionales del Sistema Inmunológico o bien por alteraciones de los propios componentes del individuo que actuarían en este caso como autoantígenos (Peña, 2001).

Estos fenómenos de ruptura de la autotolerancia fueron originalmente descritos a finales de siglo XIX, como "Horror autotoxicus" (literalmente horror a la toxicidad de lo propio) por el médico, bacteriólogo e inmunólogo alemán Paul Ehrlich (1854-1915) ganador del premio Nobel de Medicina en 1908.

Ehrlich describió con enorme sorpresa que el Sistema Inmunológico puede intervenir, en ciertas circunstancias, destruyendo tejidos propios, introduciendo así, el concepto de autoinmunidad. En su opinión, se trataba de un mecanismo potencialmente activo que en condiciones normales se mantiene bajo control. Sin embargo, la comunidad médica no aceptó esa hipótesis de doble filo porque se pensaba entonces que la autoinmunidad tenía que ser intrínsecamente imposible.

TABLA 1

Ejemplos de enfermedades asociadas al sistema HLA

Grupo	Enfermedad	Marcador HLA
Etiología no autoinmune	Deficiencia 21- Hidroxilasa	Delección del gen B de21– OH *
Etiología autoinmune	Hemocromatosis idiopática	A3
	Espondilitis anquilosante	B27
	Artritis reumatoide	DR4, DR1
	Celíaca	B8 DR3 DQ2
	DMID	DR3, DR4 DQ7/8
	Esclerosis múltiple	DR15 DQ6
Etiología desconocida	Narcolepsia	DRI5

Pero, poco a poco, se tuvieron que aceptar estas ideas a medida que se descubrían nuevas enfermedades catalogadas originalmente como "misteriosas".

Entre ellas, la esclerosis múltiple, la diabetes dependiente de insulina y la artritis reumatoide y así un lago etc.

Quedó, así, claro que las enfermedades autoinmunes aparecen como consecuencia de reacciones de base inmunológica, habitualmente persistentes y de larga duración, en las que intervienen antígenos propios (autoantígenos). Su expresión clínica es la consecuencia de una reacción Inmunología atípica frente a autoantígenos de un determinado órganos (enfermedades autoinmunes órgano-específicas). O bien de complejos de autoantígenos-autoanticuerpos que circulan por la sangre y se depositan en diversos lugares del organismo, dan lugar a patología a nivel de diversos órganos, y constituyen la base de las denominadas enfermedades autoinmunes sistémicas o no órgano específicas[40]

Autoinmunidad y HLA

Está bien establecido que la susceptibilidad de padecer enfermedades autoinmunes se observa de manera diferente en miembros de diferentes familias. Esto hace pensar claramente que ciertos factores genéticos confirieren susceptibilidades diferenciales para el padecimiento de enfermedades autoinmunita

Es extraordinariamente llamativo que los factores genéticos más importantes que influyen en la susceptibilidad a las enfermedades autoinmunitarias, están precisamente localizados en el complejo genético que codifica las moléculas HLA. Como venimos indicando reiteradamente, las moléculas HLA, son los principales marcadores de identidad biológica de cada individuo. Esto viene de demostrar clínicamente el supuesto biológico de que las moléculas HLA son responsables de por lo menos el 50% de la predisposición genética a las enfermedades autoinmunitarias, lo cual no es de extrañar considerando, como venimos diciendo, su alta responsabilidad como marcador de lo propio que venimos comentando. En la tabla 1, tomada de Arnaiz (Arnaiz, 1997), se recoge las enfermedades cuya susceptibilidad se asocia a moléculas HLA[41].

[40] Para que una enfermedad sea considerada como de tipo autoinmune se requiere al menos que exista en el suero del enfermo autoanticuerpos reactivos con autoantígenos y se demuestre que dichos autoanticuerpos juegan un papel patogénico en la enfermedad, presencia de infiltrados linfocitarios de forma crónica en los tejidos afectados y mejoría del cuadro clínico con tratamientos inmunosupresores.

[41] De hecho en nuestro laboratorio de inmunología del Hospital Reina Sofía de Córdoba disponemos de un Laboratorio exclusivamente para el análisis del tipaje génico de HLA de gran utilidad

Sin embargo cuando se considera la concordancia de gemelos monocigotos para una enfermedad autoinmune no supera en ningún caso el 60%. En consecuencia debe haber factores no controlados genéticamente que intervienen en la expresión de las enfermedades autoinmunes. Entre éstos se ha visto que son de suma importancia el padecimiento de enfermedades infecciosas, la presencia de hormonas sexuales[42], involución del timo durante la edad y ciertas drogas, entre otros.

Esto ha podido establecerse en estudios entre hermanos en donde se ha comprobado el grado de susceptibilidad a enfermedades autoinmunes en función de los tipos de moléculas HLA que poseen. En concreto, Este análisis ha demostrado, que el tipo de HLA se correlacionaba con la susceptibilidad de muchas enfermedades autoinmunes, incluyendo la diabetes Mellitus Insulino-dependiente (DMID).

Espondilitis anquilosante asociada a DRB1.01

Teniendo sospecha de que en la espondilitis anquilosante intervienen otros genes HLA, además del HLA-B27, en nuestro grupo hemos estudiado la posible relación entre la presencia de otros genes HLA y la predisposición para desarrollar espondilitis anquilosante en Andalucía. Los resultados de este estudio nos indicaron que las moléculas HLA-DRB1*01 están involucrados en la desarrollo de es esta enfermedad en individuos que no son HLA-B27 positivos (Peña, 2008; Perez-Guijo et al., 2002).

De todo lo relacionado con las enfermedades autoinmunes, ya el Prof. Pedro Sánchez aportó información exhaustiva y razonada como Médico Clínico y gran conocedor de la Inmunología Clínica desde esta misma tribuna en el año 2008, cuando impartió una conferencia titulada “Progresos en Autoinmunidad clínica” (Sánchez-Guijo, 2008). Por ello no voy a extenderme más en este apartado.

---

orientativa ante la sospecha de padecimiento de alguna de las modalidades de enfermedades autoinmunes.

[42] Por otra parte las hormonas sexuales femeninas intervienen de forma aún no aclarada favoreciendo la aparición de enfermedades autoinmunes. De hecho las enfermedades autoinmunes son mucho más frecuentes en mujeres que en varones. La relación mujer/varón es de 4:1 para la diabetes tipo I y para la artritis reumatoide y de 50:1 para la tiroiditis de Hashimoto, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune clásica.

EPÍLOGO

Se han ofrecido pruebas de que cada individuo es biológicamente único e irrepetible. Que todos contribuimos por igual a la biodiversidad de la humanidad. Por otra parte es incuestionable que todos somos iguales en derechos y deberes.

No existiríamos como personas si no fuese por una perfecta coordinación del Sistema Inmunológico con el cerebro. Mientras que el cerebro posee la conciencia de cada uno de nosotros, el Sistema Inmunológico tiene el cliché de nuestro Yo biológico que además nos defiende a modo de guardián permanente.

El que seamos únicos, como individuos y como personas, es el mejor baluarte para cada uno de nosotros y para el mantenimiento y promoción de la biodiversidad de la especie humana, que es nuestra mayor fortaleza.

No olvidemos que el individuo es frágil pero la especie humana es fuerte. El sistema inmunológico defiende al individuo pero la batalla la gana la especie humana en su conjunto aún a costa de la vida de muchos de sus miembros.

La evolución a través de la selección natural se basa en la generación de biodiversidad, sin la cual no hubiésemos podido evolucionar y seguiríamos siendo moscas indefinidamente. J. Dausset, premio Nobel de Inmunología decía, “la libertad, es el reconocimiento práctico de la biodiversidad humana”, todo ello considerando que todos los individuos somos iguales en dignidad y merecemos el mismo respeto de los demás.

Todos tenemos que intervenir en desenmascarar los misterios de la vida y transformarlos en conocimiento y Ciencia del mañana. Esta confianza en la Biología y la Medicina, es a la vez nuestra esperanza de que en este nuevo milenio se sigan ofreciendo nuevas soluciones, para resolver viejos y nuevos problemas. Citemos por ejemplo los retos pendientes, como nuevas vacunas, nuevos tratamientos para la autoinmunidad.

Una grandeza del Sistema Inmunológico es poseer la sabiduría de aceptar o bien destruir gérmenes según sean beneficiosos o perjudiciales. Esa adaptabilidad puede que nos sirva para entender que debemos ser flexibles como norma máxima de supervivencia personal y social.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbas, A.K., 2012. Inmumnología Celular y Molecular. Ed.Elsevier Saunders.
2. Alonso-Fernandez, P., De la Fuente, M., 2011. Role of the Immune System in Aging and Longevity. Curr Aging Sci. 10, 51-61.
3. Alvarez-López, M.R., 2009. Dos miradas a la tolerancia. Una sinfonia inacabadade superación de la diversidad Cultural e inmunológica. Gabinete de Publicacioens de la Real Academia de Medicina de Murcia.
4. Arnaiz, A., 1997. Inmunopatología. Editorial Síntesis.
5. Arranz, L., de Vicente, A., Munoz, M., De la Fuente, M., 2009. Impaired immune function in a homeless population with stress-related disorders. Neuroimmunomodulation 16, 251-260.
6. Blanco, O., Tirado, I., Munoz-Fernandez, R., Abadia-Molina, A.C., Garcia-Pacheco, J.M., Pena, J., Olivares, E.G., 2008. Human decidual stromal cells express HLA-G: Effects of cytokines and decidualization. Hum Reprod 23, 144-152.
7. Briceno, J., Lopez-Cillero, P., Fraga, E., Pera, C., 2001. Results of liver transplantation in a Spanish group: a report from the Cordoba unit. Clinical transplants, 187-194.
8. Browne, J., 2008. Charles Darwin. El viaje. Gabinete de Publicaciones de la Universidad de Valencia.
9. Burnet, F.M., 1959. The clonal selection theory of Adquired Inmunity. Cambridge University Press
10. Burnet, F.M., 1970. The concept of immunological surveillance. Prog. Exp. Tumours Res. 13, 1-27.
11. Burnet, F.M., Fenner, F., 1949. The production of Antibodies. 2d. ed. Macmillan, Melbourne.

12. Cabello, A., Rivero, A., Garcia, M.J., Lozano, J.M., Torre-Cisneros, J., Gonzalez, R., Duenas, G., Galiani, M.D., Camacho, A., Santamaria, M., Solana, R., Montero, C., Kindelan, J.M., Pena, J., 2003. HAART induces the expression of HLA-G on peripheral monocytes in VIH-1 infected individuals. Hum Immunol 64, 1045-1049.

13. Carosella, E., Capelle, P., Sánchez, M., 2008a. L´identité changeante de l´individu. L´Harmattan.

14. Carosella, E., Kirszenbaum, M., Dausset, J., 1995. [HLA-G: a non classical antigen of major histocompatibility complex]. C R Acad Sci III 318, 827-830.

15. Carosella, E.D., 2000. HLA-G: fetomaternal tolerance. C R Acad Sci III 323, 675-680.

16. Carosella, E.D., 2011. The tolerogenic molecule HLA-G. Immunol Lett. 13, 10-17.

17. Carosella, E.D., Favier, B., Rouas-Freiss, N., Moreau, P., Lemaoult, J., 2008b. Beyond the increasing complexity of the immunomodulatory HLA-G molecule. Blood 111, 4862-4870.

18. Carosella, E.D., Moreau, P., Lemaoult, J., Rouas-Freiss, N., 2008c. HLA-G: from biology to clinical benefits. Trends Immunol 29, 125-132.

19. Couzin-Frankel, J., 2013. Breakthrough of the year 2013.Comment in. Science 20, 1432-1433.

20. Choe, H., Farzan, M., Sun, Y., Sullivan, N., Rollins, B., Ponath, P.D., Wu, L., Mackay, C.R., LaRosa, G., Newman, W., Gerard, N., Gerard, C., Sodroski, J., 1996. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary VIH-1 isolates. Cell 85, 1135-1148.

21. Darwin, C., 1859. On The Origin of Species. Ed. J. Murray.

22. Darwin, C., 2009. El origen de las especies por medio de la seleción natural. Alianza Editorial.

23. Dausset, J., 1958. Iso-leuco-anticorps. Acta Haematologica 20:, 156-166

24. Dausset, J., 1998. Clin d´ceil a la vie. Ed. Odile Jacob. Science.

25. Dausset, J., 2002. El sello de la Individualidad. Ed. Museu de les Cìencies de Valencia.

26. Dausset, J., Carosella, E.D., 1999. HLA-G: a new opening for HLA. Semin Cancer Biol 9, 1.

27. Erwin, E., 2008. ¿Qué es la vida? Ed. Metatemas.

28. Fainardi, E., Castellazzi, M., Stignani, M., Morandi, F., Sana, G., Gonzalez, R., Pistoia, V., Baricordi, O.R., Sokal, E., Pena, J., 2011. Emerging topics and new perspectives on HLA-G. Cell Mol Life Sci 68, 433-451.

29. Festenstein, H., Démant, P., 1978. HLA and H-2. Currente Topics in Inmunology series.

30. Garcia, F., Climent, N., Assoumou, L., Gil, C., Gonzalez, N., Alcami, J., Leon, A., Romeu, J., Dalmau, J., Martinez-Picado, J., Lifson, J., Autran, B., Costagliola, D., Clotet, B., Gatell, J.M., Plana, M., Gallart, T., 2011. A Therapeutic Dendritic Cell-Based Vaccine for VIH-1 Infection. J Infect Dis 203, 473-478.

31. Gomez, C.E., Najera, J.L., Domingo-Gil, E., Ochoa-Callejero, L., Gonzalez-Aseguinolaza, G., Esteban, M., 2007. Virus distribution of the attenuated MVA and NYVAC poxvirus strains in mice. J Gen Virol 88, 2473-2478.

32. Gould, S.J., 2010. El libro de la vida. Ed. Drakontos.

33. Greenfield, S., 2009. ¿Qué significa ser humano en un mundo en cambio?. Ed. B.S.A.

34. Hanke, T., McMichael, A.J., Samuel, R.V., Powell, L.A., McLoughlin, L., Crome, S.J., Edlin, A., 2002. Lack of toxicity and persistence in the mouse associated with administration of candidate DNA- and modified vaccinia virus Ankara (MVA)-based VIH vaccines for Kenya. Vaccine 21, 108-114.

35. Hedrick, P.W., Thomson, G., 1988. Maternal-fetal interactions and the maintenance of HLA polymorphism. Genetics 119, 205-212.

36. Hofstadter, D.R., 2008. Yo soy un extraño bucle. Ed. Tusquets. Metatemas. .

37. Laín-Entralgo, P., 1999. ¿Qué es el hombre?. Evolución y sentido del a vida. Edicciones Nobel.

38. Lewin, R., 2009. Principles of Human Evoluciotn. Ed. Blackwell.

39. Lopez-Larrea, C., 2012. Self and Nonself. Ed.Springer.

40. Lovy, I., 1991. The immunological construction of the self. Editorial Tauber.

41. Lozano, J.M., Gonzalez, R., Kindelan, J.M., Rouas-Freiss, N., Caballos, R., Dausset, J., Carosella, E.D., Pena, J., 2002. Monocytes and T lymphocytes in VIH-1-positive patients express HLA-G molecule. AIDS 16, 347-351.

42. Lozano, J.M., Gonzalez, R., Luque, J., Frias, M., Rivero, A., Pena, J., 2009. CD8(+)HLA-G(+) regulatory T cells are expanded in VIH-1-infected patients. Viral immunology 22, 463-465.

43. Luque, J., Torres, M.I., Aumente, M.D., Lozano, J.M., Garcia-Jurado, G., Gonzalez, R., Alvarez-Lopez, M.R., Arizon, J.M., Pena, J., 2006a. sHLA-G levels in the monitoring of immunosuppressive therapy and rejection following heart transplantation. Transplant immunology 17, 70-73.

44. Luque, J., Torres, M.I., Aumente, M.D., Marin, J., Garcia-Jurado, G., Gonzalez, R., Pascual, D., Guerra, N., Lopez-Rubio, F., Alvarez-Lopez, M.R., Arizon, J.M., Pena, J., 2006b. Soluble HLA-G in heart transplantation: their relationship to rejection episodes and immunosuppressive therapy. Human immunology 67, 257-263.

45. Matzinger, P., 1994. Tolerance, danger, and the extended family. Annu Rev Immunol 12, 991-1045.

46. Matzinger, P., 2002. Model: A Renewed Sense of Self Polly. Science 296, 301-305.

47. Medawar, P., 1946. Immunity to homologous grafted skin. 29, 41-48

48. Medawar, P., 1960. La singularidad del individuo. Editorial Acribia.

49. Miller, J., Mitchell, G., 1967. The thymus and the precursors of antigen reactive cells. Nature 216, 659.

50. Mitchison, N.A., 1953. Passive transfer of transplantation immunity. Nature (Lond) 171.

51. Monod, J., 2007. El azar y la necesidad. Ed. Tusquets.

52. Novo, J., 2011. Genes, microbios y células. Editorial R.B.A.

53. Owen, R.D., 1945. Immunogenetic consequences of vascular anatomosis between bovine twins. Science 102.

54. Palesch, D., Kirchhoff, F., 2013. First Steps toward a Globally Effective VIH/AIDS Vaccine. Cell 155, 495-497.

55. Pena, J., Frias, M., Castro-Orgaz, L., Gonzalez, R., Garcia, F., Gallart, T., Gatell, J.M., Plana, M., 2012. Effects on innate immunity of a therapeutic dendritic cell-based vaccine for VIH-1 infection. Viral immunology 25, 37-44.

56. Peña, J., 2001. Inmunología Clínica. Bases moleculares y celulares. Editorial ARAN. .

57. Peña, J., 2008. Introducción a la fisiopatología del sistema inmunitario. . Plan Nacional de Formación Continuada en Farmacia. Ed. BGA Asesores.

58. Peña, J., 2009. ¿Cómo es el Sistema Inmunológico del ser humano y para qué vale?“ El Ser Humano. Biblioteca Ben Rosch (DG, F. Muñoz Gutiérrez).

59. Peña, J., 2011. Nuestras defensas al límite ante las amenazas del siglo XXI. Gabinete de Publicaciones de la Real Academia de Medicina de Murcia.

60. Peña, J., Festenstein, H., 1975. New mixed lymphocyte microculture test harvested by a simple devise developed for this purpose. Trasplantation 20, 26.

61. Peña, J., Solana, R., Sanatamaria, M., 2010. Inmunología Básica y Clínica. http://www.inmunologiaenlinea.es

62. Perez-Guijo, V., Munoz, E., Escudero, A., Veroz, R., Sanchez, M., Munoz-Villanueva, M.C., Gonzalez, R., Pena, J., Collantes-Estevez, E., 2002. Distribution of HLA-DRB1 genes in patients with sporadic ankylosing spondylitis in the south of Spain. Joint Bone Spine 69, 458-462.

63. Pradeu, T., 2005. Uncertainties about the self and the issue of the proper theoretical model in immunology. Med Sci (Paris) 21, 872-875.

64. Rouas-Freiss, N., LeMaoult, J., Moreau, P., Dausset, J., Carosella, E.D., 2003. HLA-G in transplantation: a relevant molecule for inhibition of graft rejection? Am J Transplant 3, 11-16.

65. Sánchez-Guijo, P., 1990. Inmunologia fundamenal e Inmunología clínica cien: años de progreso científico y médico. Gabinete de Publicaciones de la Real Academia de Medicina de Sevilla.

66. Sánchez-Guijo, P., 2008. Progresos en la autoinmunidad clínica. Gabinete de Publicaciones de la Real Academia de Medicina de Sevilla.

67. Shirrmacher, V., Peña, J., Festenstein, H., 1975. Specific lymphocyte-activiting determinants expreased on macrophages. Nature 255:, 155-156.

68. Silverstein, A.M., 1989. A History of Immunology. Academic Press, Inc.

69. Silvestein, A.M., 1989. A history of immunology. Academic Press.

70. T., P., Carosella, E., 2005. The self model and the conception of biological identity in immunology. Ed. Biology and Philosophy.

71. Takahashi, K., Yamanaka, S., 2006. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors". Cell 126, 663-676. .

72. Tarazona, R., DelaRosa, O., Casado, J.G., Torre-Cisneros, J., Villanueva, J.L., Galiani, M.D., Pena, J., Solana, R., 2002. NK-associated receptors on CD8 T cells from treatment-naive VIH-infected individuals: defective expression of CD56. AIDS 16, 197-200.

73. Tauber, A.I., 1999. The immune self. Ed. Cambrige University Press.

74. Terasaki, P., 1960. History of HLA: Ten recollections, UCLA Tissue Typing laboratory, Los Angeles. Ed. Teraski.

75. Torres, M.I., Luque, J., Lorite, P., Isla-Tejera, B., Palomeque, T., Aumente, M.D., Arizon, J., Peña, J., 2009. 14-Base pair polymorphism of human leukocyte antigen-G as genetic determinant in heart transplantation and cyclosporine therapy monitoring. Hum Immunol 70, 830-835.

76. Venter, G., 2008. La vida descodificada. Ed. Espasa.

77. Voronin, Y., Manrique, A., Bernstein, A., 2010. The future of VIH vaccine research and the role of the Global VIH Vaccine Enterprise. Current opinion in VIH and AIDS 5, 414-420.

78. Voronin, Y., Snow, W., 2013. Organizing the VIH vaccine development effort. Current opinion in VIH and AIDS 8, 369-375.

79. Wilson, D., 1972. The science of self-A repot of the new Inmunology. Ed. Logman.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Por el

Ilmo. Prof. Dr. Pedro Sánchez Guijo

ACADÉMICO NUMERARIO DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGIA DE SEVILLA

El año 1979 se incorpora a la nómina de Profesores de la Facultad de Medicina de Córdoba el Prof. José Peña Martínez, un joven Profesor procedente de la Universidad de Extremadura, para ocupar la Cátedra de Bioquímica. Nuestro común interés por la Inmunología, tanto en su vertiente de Ciencia Biológica como en su dimensión Médica Clínica, fue el punto de partida de una comunicación fluida y de una sostenida amistad. Por eso quiero agradecer a la Junta de Gobierno, el haberme designado para en nombre de la Academia, contestar su discurso de recepción como Académico Numerario, con un abreviado recorrido de su trayectoria profesional a modo de prólogo de presentación.

A la terminación de la Licenciatura, realiza los Cursos Monográficos del Doctorado en la Facultad de Medicina de Granada, y en el departamento de Fisiología y Bioquímica bajo la dirección del Prof. Osorio, realiza el trabajo investigador que presenta como Tesis Doctoral en 1971 con el título "Estudio de las Inmunoglobulinas a ambos lados de la placenta durante el parto".

A partir de 1972, continúa su formación postgraduada en el Departamento de Inmunología del London Hospital Medical College de la Universidad de Londres dirigido por el Prof. Hilliard Festenstein, participando en el proyecto de arranque de la Inmunología de los Trasplantes, un proyecto impulsado por el propio Festenstein junto con Jean Dausset en Francia y Jhon Van Rood en Holanda. Su estancia en el London Hospital se mantiene desde 1972 a 1975, becado por la Fundación Wellcome Trust y el National Institute of Health inglés.

Con una formación amplia e intensa y con la experiencia previa de Prof. Universitario, en 1979 llega a la Universidad de Córdoba donde permanece sin solución de continuidad hasta el 30 de Septiembre pasado como Prof. en activo, primero como Catedrático de Bioquímica de 1979 a 1991 y después como Catedrático de Inmunología. Desde septiembre de 2013 es nombrado Prof. Emérito de la Universidad de Córdoba.

Su quehacer se ha diversificado en los cuatro grandes espacios clásicamente definidos, la Docencia, la Investigación, la Gestión y en los Campus de Ciencias de la Salud la Asistencia médica, como actividades intercomunicadas y solapadas entre sí; y en todas ellas acumula una abundante cosecha de tareas realizadas, con base en su tenacidad y disciplina para el trabajo, su capacidad para liderar equipos y para compartir proyectos.

Intentaré con la servidumbre de mi propia subjetividad, destacar los datos que estimo más elocuentes, renunciando a una descripción inventarial, que sería inapropiada para esta ocasión.

Al incorporarse en 1979 a la Universidad de Córdoba, asume responsabilidades de Gestión contribuyendo de esta forma al desarrollo de las estructuras docentes e investigadoras de una Universidad Joven. Su experiencia anterior como Vicerrector en Extremadura, su talante dialogante y conciliador y la confección de un proyecto realista pero de progreso, fueron los soportes de su elección tras votación de los diferentes estamentos universitarios como Rector de la Universidad de Córdoba de junio de 1981 a junio de 1984. La aportación de la gestión del Prof. Peña a la consolidación estructural de la Universidad fue importante, dando solidez además a las relaciones de la Universidad con la Sociedad cordobesa, con la constitución de la Fundación Universidad-Empresa de Córdoba, con la participación de la propia Universidad, la Diputación Provincial y Cámara Oficial de Comercio como Instituciones más destacadas.

Médico Especialista en Bioquímica Clínica desde 1978 y Médico Especialista en Inmunología desde 1982, al formarse el Complejo Hospitalario Universitario Reina Sofía, como Prof. vinculado, se integra en el mismo como Jefe del Servicio de Inmunología y posteriormente como Director de la Unidad de Gestión Clínica de Inmunología con funciones asistenciales genéricas de Diagnóstico Inmunológico Clínico y específicas de apoyo al Programa de Trasplantes. El Laboratorio de Histocompatibilidad del Servicio está acreditado por la European Federation for Immunogenetic para trasplantes desde 1997, y el Servicio en su conjunto fue acreditado por la Comisión Nacional de la Especialidad de Inmunología del Ministerio de Sanidad para la formación de Residentes desde 1989 .

Desde esta doble estructura la Unidad Docente e Investigadora de la Facultad de Medicina y la Unidad de Gestión Clínica del Hospital Reina Sofía, el Prof. Peña ha realizado una importante labor Docente e Investigadora sobre Inmunología Fundamental e Inmunología Clínica.

Desde la perspectiva docente participa de forma continuada en la actividad docente reglada de la Licenciatura de Medicina y desde 2007 en el Campus Virtual de Andalucía. También configura doce programas de Doctorado y desarrolla el programa de Médicos Residentes de la Especialidad de Inmunología, también como actividad docente reglada de Postgrado.

De forma no reglada pero continuada participa como Ponente o Conferenciante en actividades organizadas por Instituciones Españolas, destacando el Master "Investigación de Trasplantes de Órganos sólidos" de la Organización Nacional de Trasplantes y de la Universidad Autónoma de Madrid y el Ciclo "Retos actuales de la Medicina" organizado por la Sociedad Catalana de Inmunología y la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares en Barcelona el Año 2000.

También ha intervenido en actividades organizadas por Instituciones no nacionales, destacando: el "Curso sobre Trasplantes" organizado por The London Hospital Medical College en Londres en 1989, el "Meeting on Immunobiology of tumours", organizado por el The Royal Society of Medicine en Londres en 1989, y sus intervenciones en la 4th y 6th Internacional Conference on HLA-G organizadas por el Service de Recherches en Hemato-immunologie CEA, hospital Saint-Luis de Paris y el Instituto de Francia en Paris los años 2006 y 2012 respectivamente.

Como complemento a su labor docente directa, es autor de cuatro libros sobre "Inmunología", todos ellos con 1ª y 2ª ediciones, coautor con el Prof. Solana del libro sobre " MHC antigens and NK cells", coordinador de un libro electrónico titulado "Inmunología en línea" y por último autor o coautor de alrededor de 40 capítulos de libros.

Como proyección de su labor docente en la vida universitaria y profesional, subrayar que ha formado a un expresivo número de Catedráticos y Prof. Titulares actualmente en activo, toda una "Escuela" en el simbolismo universitario, y ha formado a 27 especialistas en Inmunología que también por extensión se integran en la Escuela del Prof. Peña.

Desde su dimensión investigadora, ha coordinado proyectos de investigación subvencionados, desarrollando las siguientes líneas de investigación:

Interrelación inmunológica madre-feto

Moléculas de histocompatibilidad y trasplante

Regulación de la defensa antitumoral

Citoesqueleto celular en Inmunopatología

Estudio de las células NK

Papel de HLA-G en situaciones de riesgo inmunológico.

Vacuna terapéutica frente al VIH.

Dirige el grupo "Inmunología molecular y celular" de Investigación y Desarrollo Tecnológico dependiente de la Secretaría General de Universidades, Ciencia y Tecnología de la Junta de Andalucía. Grupo CTS208, y ha tenido adscritos 42 becarios de investigación. Cuando se formaliza el Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba se integra como investigador principal.

Tiene reconocidos 6 sexenios de investigación por el Ministerio de Educación, y dirigido 52 Tesis Doctorales.

Esta actividad investigadora se ha plasmado en los trabajos publicados, en Revistas nacionales y extranjeras y en un voluminoso número de comunicaciones a Congresos nacionales y extranjeros. Al aplicar a estas publicaciones los Sistemas de medida usuales para evaluar su repercusión científica, el Índice sumatorio de Impacto y el Índice H, obtiene 404,63 puntos y 22 puntos respectivamente, estimados como niveles de Excelencia investigadora. Tiene concedidas también cuatro patentes de aplicación en Medicina Clínica.

Pertenece al Consejo editorial y/o Revisor de Trabajos Científicos de 7 Revistas europeas y norteamericanas, Evaluador de proyectos por el Fondo de Investigación Sanitaria de la Seguridad Social (FISS), Comisión asesora de Investigación Científica y técnica (CAICYT), y de la Agencia Nacional de Evaluación y Prospectiva (ANEP). Miembro Numerario de 12 Sociedades Científicas Españolas Europeas y Norteamericanas.

Tiene, como decía, abundante cosecha de tareas realizadas con repercusión científica y médica y como no podía ser de otra forma ha sido reconocido socialmente con Premios y Distinciones. Por su significación personal para el Prof. Peña destaco la Medalla de Oro de la Universidad de Córdoba, la Medalla de Andalucía con motivo de la Conmemoración del XXVIII día de Andalucía en Córdoba y el Título de Alpujarreño de Abolengo el año 2000.

Por último termino su presentación en este Acto Académico subrayando su vinculación Académica, como Académico Correspondiente de la Academia de

Ciencias, Bellas Letras y Nobles Artes de Córdoba y de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Murcia.

El Dr. Peña nos ha presentado su Discurso de Recepción " Sobre el papel que el Sistema Inmune juega en la defensa de nuestra identidad como individuos". En su contenido ha mezclado la doctrina consolidada, experiencias personales y caminos abiertos al futuro. Tiene el discurso dos partes diferenciables desde su contenido inmunológico fundamental o clínico; la primera más Inmunología fundamental donde se ocupa de la Tolerancia Inmunológica y de las Moléculas HLA y la segunda más Inmunología clínica donde analiza el conflicto entre la identidad individual biológica y otras identidades cuando se produce un encuentro entre ellas.

El Sistema Inmune es un sistema biológico no exclusivo de la especie humana, aunque los estudios en organismos vertebrados indican una evolución hacia el sistema inmune de los mamíferos, que alcanza su mayor sofisticación en la especie humana. Es un sistema de estímulo-reacción, con una vía aferente de reconocimiento y una vía eferente efectora que en su conjunto integran la respuesta inmune. Incorporada al conocimiento científico a finales del Siglo XIX al estudiar el comportamiento de mamíferos y del hombre ante la invasión microbiana, la respuesta inmune se comporta con los caracteres de especificidad (una respuesta para cada estímulo), y de memoria (la respuesta al mismo estímulo se conserva una vez adquirida). Esta respuesta tiene además un sentido finalista de defensa ante lo ajeno.

Hacia la mitad del Siglo XX como ha documentado el Dr. Peña, se describe la Tolerancia Inmunológica cuyo fundamento es la NO respuesta del Sistema Inmune cuando es estimulado por las estructuras propias, considerando que el Sistema Inmune conserva su capacidad de respuesta, es decir no es deficiente, y las estructuras propias conservan su capacidad estimuladora. Esta NO respuesta a lo propio, tiene las características de la respuesta inmune, es específica, con memoria y adquirida durante el desarrollo fetal.

Desde el punto de vista conceptual, el Sistema Inmune rechaza lo ajeno y tolera lo propio y se configura como vigilante de la identidad individual, siendo este su rasgo más definidor.

Hasta entonces la Investigación Inmunológica se había centrado en el análisis del estímulo-reacción: los órganos inmunocompetentes, el proceso de reconocimiento y la duplicidad de los tipos de respuesta, respuesta humoral y res-

puesta celular. A partir de la descripción de la tolerancia inmunológica, la profundización en el conocimiento de la NO respuesta acapara la atención investigadora: cómo se induce, cómo se mantiene, cuándo fracasa, habiendo sido una aportación esencial como señala el Dr. Peña la identificación de las moléculas HLA. Estas moléculas son componentes presentes en las células, que gracias a su variabilidad tienen potencialidad al asociarse, de formar combinaciones únicas para cada individuo como marcadores de la individualidad, siendo además elementos intervinientes obligatorios en los procesos de reconocimiento y ejecución de la respuesta inmune.

El primer comentario sobre el discurso es que en él se señala la modificación y desarrollo doctrinal que el descubrimiento de la Tolerancia Inmunológica y de las moléculas HLA aporta a la Inmunología fundamental.

En la segunda parte del discurso el Dr. Peña, considera el conflicto entre identidades y selecciona para ello dos situaciones de la práctica clínica en la que participa en la actualidad, que son la Infección por el VIH y el Trasplante cardiaco. El conflicto que se produce tiene dimensiones diferentes. En la Infección por el VIH, para preservar la identidad individual se produce una respuesta de rechazo y desde la perspectiva fisiopatológica, la intervención médica tiene como finalidad potenciar esa respuesta con las medidas terapéuticas, junto con las de actuación directa sobre la replicación viral. En el trasplante cardiaco para preservar la identidad individual también se produce una respuesta de rechazo del corazón trasplantado, pero ahora la intervención médica tiene como finalidad inhibir esa respuesta con terapéutica inmunosupresora.

El papel del médico inmunólogo es destacado en los equipos médicos multidisciplinares que intervienen en ambas situaciones clínicas, no solo por su participación en la toma de decisiones sino también por la puesta en marcha de investigaciones que al trasladar sus resultados a la práctica clínica optimiza la intervención médica.

Así ocurre con la investigación de las moléculas HLA-G, moléculas que inducen tolerancia (tolerogénicas), en las dos situaciones consideradas como se describe en el discurso. La valoración de los niveles plasmáticos de las moléculas HLA-G en los individuos VIH positivos tiene utilidad clínica como índice evolutivo de la infección; también la medida de los niveles plasmáticos de la molécula HLA-G en el trasplante cardiaco establece relación entre dichos niveles con la evolución del trasplante, información de evidente utilidad clínica.

Como comentario a las dos situaciones con conflicto de identidades que se describen, en el discurso se valoran dos procesos inmunológicos, que respecto del objetivo asistencial médico son ambivalentes, con signo favorable en un caso y desfavorable en el otro, lo que determina la terapéutica aplicable. Y por otro lado constatar también que la investigación básica sobre interrogantes clínicos, que traslada sus resultados a la práctica clínica, al optimizar la calidad asistencial justifica el acercamiento de la asistencia y la investigación como actividades complementarias.

Un último comentario sugerido en el epílogo. Reproduzco dos párrafos:

- "el que seamos únicos como individuos y como personas, es la mayor de las fortalezas para cada uno de nosotros y para el mantenimiento y promoción de la biodiversidad de la especie"

- "todo ello considerando que todos los individuos somos iguales en dignidad y merecemos el mismo respeto de los demás".

Del reciente libro de Juan Luis Arzuaga y Manuel Martín Loeche "El sello indeleble. Pasado, presente y futuro del ser humano" tomo la siguiente cita: "lo social parece realmente muy importante en el género Homo, en particular en nuestra especie. Nuestro mundo semántico está lleno de conceptos abstractos y complejos de carácter pura y exclusivamente social. Estos conceptos existen en todas las sociedades humanas lo que sugiere que nuestro cerebro está preparado para entenderlos y pensar sobre ellos". La igualdad está entre estos conceptos, una igualdad que fue proclamada en el artículo 1º de la declaración universal de derechos humanos por la Asamblea General de las Naciones Unidas en diciembre de 1948: "Todos los seres humanos nacen libres e iguales en dignidad y derechos.".

No hay pues contradicción entre Biodiversidad individual e Igualdad en dignidad y derechos, porque tienen referencias distintas, antropológica una y social otra respectivamente. Por el contrario, como sugiere el Dr. Peña, caminan juntas, y se ponen de manifiesto como rasgos de la Medicina actual que simultáneamente es Medicina Individual cuando habla no de enfermedades sino de enfermos y su personal tratamiento, y es Medicina Universal cuando habla de proporcionar una asistencia médica sin consideración de raza, sexo, opinión política, religión o posición económica.

Un epílogo en línea con un discurso actual, ajustado y sugerente.

Para terminar quiero unirme al Dr. Peña en el recuerdo que ha expresado a un amigo común, Armando Romanos Lezcano Catedrático de Pediatría, con el que convivimos y compartimos no solo un largo tiempo en la Facultad de Medicina de Córdoba y en el Hospital Reina Sofía, sino también su enfermedad final. Armando Romanos siempre expresó su afecto por Sevilla, donde inició su carrera profesional y Universitaria, donde contrajo matrimonio y comenzó su vida familiar y donde se le recuerda y corresponde con el mismo afecto.

También quiero mostrar mi alegría por el encuentro con la Comunidad Universitaria, la Comunidad Médica y la Comunidad Académica de Córdoba, que hoy acompaña al Dr. Peña en el Acto de su recepción en esta Tricentenaria Institución de Sevilla. Y digo encuentro y no reencuentro, porque el binomio Córdoba Sevilla-Sevilla Córdoba, ha marcado y sigue marcando mi vida profesional y afectiva.

Y por último, comparto con la familia de Pepe Peña, su mujer Mª del Carmen y sus hijos, este acontecimiento alegre y deseado.

Querido Profesor Peña, querido Pepe, bienvenido a la Academia, donde te esperamos con la seguridad que te incorporarás a sus proyectos y trabajos a los que aportarás tu experiencia, tu maestría y tu vitalidad.

He dicho

PALABRAS FINALES Y CLAUSURA DEL ACTO

Por el Excmo. Sr. Dr. D.

Jesús Castiñeiras Fernández

PRESIDENTE DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA Y CIRUGÍA DE SEVILLA

Excmos. Sres. Presidentes,

Dignísimas autoridades,

Ilustrísimos Sres. Académicos,

Sres. Académicos Correspondientes,

Señoras y Señores…

"Todos tenemos días trascendentes o de especial relevancia a lo largo de nuestras vidas. El día que nacemos…, el día que salimos ilesos de un accidente… o de una grave operación quirúrgica... Yo quiero enmarcar el día del ingreso en esta Real Academia de Medicina de Sevilla, como uno de esos días memorables, que han marcado mi vida e incluso la de mi familia…". Así, de esta forma tan sentida, inicia el Discurso de Recepción el Académico Electo Profesor Dr. D. José Peña Martínez.

En la Introducción el Dr. Peña, después de expresar su agradecimiento a los Ilmos. Académicos D. Pedro Sánchez Guijo, D. José Luis Serrera Contreras y D. Carlos Pera Madrazo por haber realizado en su día la propuesta de su ingreso como Académico de Número, hace una reflexión que va en la línea de lo que cree, y creemos, debe ser una Academia de Medicina. En este sentido piensa que no se entiende un médico ni un científico lejos de preocuparse por el entorno Cultural propio del tiempo en el que vive. Como a la inversa, tampoco se entiende la Cultura al margen de los conocimientos científicos. Y es que la Ciencia y la Cultura no son antagónicas. Más bien son dos caras de una misma realidad, siempre en busca de la verdad y de las bases que fundamentan la vida misma. La Ciencia Médica pura sin su componente Cultural y humano es un valor estéril y vacío. Al igual que lo es la Cultura sin la Ciencia. Cultura y Ciencia, que se ignoran no son ni Cultura ni Ciencia relevantes.

Su Discurso de ingreso, titulado "Sistema inmunológico, guardián de nuestra identidad: Éxitos y fracasos", trata sobre los pilares de nuestra identidad personal. La decisión de abordar este aspecto del saber, bajo la mirada de un inmunó-

logo, la toma pensando en su interés actual y en su carácter interdisciplinar. Al mismo tiempo le da opción a exponer algunos de los resultados obtenidos en su laboratorio y relacionados con este tema. Como buen docente lo hace de manera sencilla, huyendo de la abigarrada nomenclatura propia de la Inmunología.

El Dr. Peña razona, justifica y defiende la incorporación de la Inmunología a las Reales Academias de Medicina. Refiere que son muy pocas las que han incorporado la Inmunología Médica en su acerbo. Como inmunólogo está muy agradecido y orgulloso de que esta docta Academia de Sevilla la haya llevado a cabo. Es razonable que la Inmunología ocupe un sitio en dichas Reales Academias, porque a pesar de ser una Ciencia relativamente nueva, su impacto en la práctica clínica es enorme. En este sentido afirma que mas de la mitad de la patología médica no quirúrgica, que se ve en los Centros de Salud y en los Hospitales, tiene como base directa o indirecta fallos funcionales en el Sistema Inmunológico.

Su déficit funcional es causa de las inmunodefiCiencias, que en sus distintos grados abre las puertas a las enfermedades infecciosas. Su exceso de celo es causa de las alergias. Su falta de regulación da lugar a la inflamación crónica que además de ser un gran problema en la vejez contribuye a la aparición de las enfermedades autoinmunes en forma de artritis reumatoide, lupus, diabetes y un largo etc.

Su Discurso lo inicia hablando de los “Fundamentos biológicos de la individualidad humana”, a continuación se refiere a la “Tolerancia inmunológica”, a “Los conflictos entre identidades” para terminar hablando de “La Medicina individualizada basada en la identidad personal”.

No voy a profundizar en el tema por tres motivos, que considero solidos; el primero, porque el discurso ha sido muy didáctico y de un elevado nivel científico, por ello no creo justificado hacer más comentarios; el segundo, porque el Académico de Número que le contesta, el Ilmo. Sr. Dr. D. Pedro Sánchez Guijo, ha hecho un Discurso pormenorizado de la brillante trayectoria asistencial y, especialmente, docente e investigadora del Candidato; sin olvidar su etapa como máximo “gestor” de la Universidad de Córdoba. Quiero resaltar, como también lo ha hecho el Dr. Peña, que en cierta medida su Discurso es como una continuación del magnífico Discurso de ingreso pronunciado en este mismo lugar, en 1990, por el Prof. Dr. D. Pedro Sánchez Guijo y que titulaba “Inmunología fundamental e Inmunología Clínica, cien años de progreso científico y mé-

dico". Creo que mi intervención empañaría, de alguna manera, la brillantez de ambos Discurso. El tercer y último motivo es que me siento obligado ante este magnífico e importante auditorio de hablaros de esta Institución "tricentenaria". Por ello creo puede resultar útil hacer las "eternas" preguntas: ¿Quiénes somos?; ¿De dónde venimos?;¿A dónde vamos?, y contestar a ellas.

Las Reales Academias, fueron instituciones surgidas del espíritu de la Ilustración y del movimiento ilustrado, que en frase uno de sus más importantes representantes, D´Alembert, corresponde a «aquel movimiento que lo discutió, analizó y agitó todo, desde las Ciencias profanas a los fundamentos de la revelación, desde la metafísica a las materias del gusto, desde la música hasta la moral, desde las disputas escolásticas de los teólogos hasta los objetos del comercio, desde los derechos de los príncipes a los de los pueblos, desde la ley natural hasta las leyes arbitrarias de las naciones, en una palabra, desde las cuestiones que más nos atañen a las que nos interesan más débilmente». Esto nos indica que, más que el contenido mismo de su doctrina, lo original del movimiento fue la forma de pensamiento, que constituye «una etapa histórica de la evolución global del pensamiento burgués».

En España, y al amparo de la Corona, empezaron a constituirse en el siglo XVIII como centros de cultivo del saber y de la difusión del conocimiento. Han sido y siguen siendo las entidades que representan la excelencia en los diversos campos de las Ciencias, las artes y las humanidades. Sus valores esenciales son, por un lado, su estabilidad e independencia frente a intereses económicos o políticos; y por otro, la categoría de sus miembros, en quienes concurren los más altos méritos intelectuales y científicos, como hemos podido comprobar en el Discurso de Recepción como Académico Numerario del Profesor Dr. D. José Peña Martínez y en el de Contestación por parte del también Académico de Número Profesor Dr. D. Pedro Sánchez Guijo.

En la época actual, tanto o más que en los siglos pasados, esos valores de excelencia e independencia justifican que las Reales Academias, que se hallan bajo el Alto Patronazgo de Su Majestad el Rey, tal como establece el artículo 62 de la Constitución, sigan siendo centros de pensamiento, de Cultura y de investigación avanzada, libre y sosegada, que aportan luz sobre los complejos problemas de nuestro tiempo.

Las Reales Academia de ámbito nacional están integradas en el Instituto de España, Institución que se creó por el impulso de Eugenio D'Ors, como inspira-

dor, que a imagen del modelo del Instituto de Francia, pensaba que por encima de las Academias de ámbito nacional debiera haber una entidad que las agrupase, sin merma de la personalidad jurídica de cada una de ellas, y de Pedro Sáenz Rodríguez, como político en activo, que al poco tiempo de su fundación es nombrado ministro de Educación Nacional.

De acuerdo con los Estatutos de 1947, que estarán vigente durante más de seis décadas, y con el Real Decreto 1160/2010 de 17 de Septiembre «el Instituto de España se constituyó como una corporación nacional a título de máximo exponente de la Cultura española en el orden académico, el "Senado de la Cultura española", cuyo objeto era mantener y estrechar la fraternidad entre las Reales Academias Nacionales, auxiliándose y completándose entre sí para la mayor eficacia de sus tareas y actividades, constituyendo la "superior" representación académica nacional en España y en el extranjero». La reforma que se aborda en dicho Real Decreto expresa también la voluntad del Gobierno de coadyuvar, dentro de sus competencias, al mejor desarrollo de los trabajos de las Academias y al refuerzo de su presencia en la sociedad, de modo que se utilice al máximo el inmenso caudal de conocimientos, experiencias en investigación y pensamiento de estas instituciones.

Mediante una reglamentación interna, el Instituto de España estableció, en Junio de 1979, unas normas que sirvieron de base para la fundación de nuevas Academias e instituciones afines, autonómicas, provinciales y locales, y, cuatro meses más tarde, el 20 de octubre de 1979, otra reglamentación para vincular dichas Academias e instituciones afines al propio Instituto de España, y coordinar las actividades de las mismas en beneficio de la actividad académica en general, creándose las figuras de «Academia Asociada del Instituto de España», para «aquellas Academias de notoria antigüedad, fecunda historia, actividad permanente e ininterrumpida en favor de la Cultura y más cumplido desarrollo de su misión académica», y de «Academia Adherida del Instituto de España», para «aquellas Academias o instituciones, también valiosas, pero de menor antigüedad, menor experiencia académica y actividad más restringida por razones de edad y alcance operativo». Por acuerdo posterior de 13 de junio de 1996 quedó anulada la categoría de «Academia Adherida del Instituto de España», pasando las que tenían dicha condición a la de «Academia Asociada del Instituto de España».

La Historia de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Sevilla, se inicia en el “Año del Señor de 1693”, cuando Don Juan Muñoz y Peralta, un joven médi-

co natural de Arahal (Sevilla), renuncia a su Cátedra en la Facultad de Medicina de Sevilla. Lo hizo porque estaba disconforme con los anticuados métodos universitarios y, por su cuenta, funda la "Veneranda Tertulia Hispalense".

Esa postura inconformista, rebelde y políticamente incorrecta, como se diría hoy día, encaja con el momento en que se dice empieza la renovación científica en nuestros país, y cuando el hombre de Ciencia, siente la necesidad de asociarse en grupos de estudio y trabajo.

Al principio, los que se reúnen en la Tertulia del nº 19 de la Calle San Isidoro de Sevilla, donde hay una lápida que recuerda que allí se fundó en el año de 1700 la hoy más antigua Academia de Medicina del mundo, son los llamados "médicos revalidados", o sea los que hacían su aprendizaje trabajando al lado de un profesional competente, y una vez instruidos en la materia médica, pasaban una Reválida y obtenían un título. Otros, se formaban en las aulas universitarias, con conocimientos, más bien teóricos que prácticos, basados en la autoridad hipocrática y de Galeno. A estos les faltaba "el oficio" y estaban, en cierto modo, apegados al pasado. Tildaban a los "médicos revalidados" de cismáticos e incluso de herejes, y decían de ellos que practicaban doctrinas peligrosas. La renovación científica defendida por Don Juan Muñoz y Peralta va en contra del galenismo imperante en el siglo XVIII. Esta defensa le costó finalmente un proceso en 1721 ante la Santa Inquisición bajo la acusación de ser judaizante.[]

Tras muchos ruegos logró ante el Rey Carlos II, cuya fotografía la podemos contemplar en este salón, la aprobación de "Las Constituciones" de la "Regia Sociedad de Medicina de Sevilla" el 25 de mayo de 1700, poco antes de morir. Unos meses más tarde, el nuevo monarca Felipe V, concede la "Primera Cédula Real". A partir de ese año, la primitiva Tertulia, pasa a llamarse "Regia Sociedad de Medicina y demás Ciencias de Sevilla". []La primera entidad de este tipo que se funda en España y que ejerce sus funciones en solitario, hasta que treinta y cuatros años más tarde, se funda la Real Academia de Medicina de Madrid.

Como refiere el Dr. José María Montaña, Miembro de Número y Bibliotecario de esta Real Academia, se ha dicho que la Regía Sociedad era una sociedad de "carácter progresista y de hecho revolucionaria". En ella no se reniega de lo antiguo, pero hay que comprobar, rectificar y, también, retocar "posibles imperfecciones". Los socios pertenecían a un grupo de intelectuales descontentos con los escasos avances que se observaban en España, en el estudio y aplicación de

las Ciencias, así como en el retraso con que llegaban las nuevas ideas del exterior.

Señor Director General de Universidades aprovecho su grata presencia en este Acto con motivo de la recepción como Académico de Número del Dr. Don José Peña Martínez para expresarle algunas inquietudes en relación con la Institución que presido, al ser usted el máximo responsable de la Dirección General de Universidades, Dirección General ubicada en la Secretaría General de Universidades, Investigación y Tecnología, y a la que las Reales Academias de Andalucía pertenecemos.

Como he comentado con anterioridad, el Instituto de España estableció una reglamentación para vincular las Academias Territoriales o Autonómicas al Instituto, creándose las figuras de «Academia Asociada del Instituto de España», para «Aquellas Academias de Notoria antigüedad, Fecunda historia, Actividad permanente e ininterrumpida en favor de la Cultura y Cumplido desarrollo de su misión académica», y de «Academia Adherida del Instituto de España», para «aquellas Academias o instituciones, también valiosas, pero de menor antigüedad, menor experiencia académica y actividad más restringida por razones de edad y alcance operativo».

Como hemos podido comprobar en la Reglamentación del Instituto, para ser «Academia Asociada del Instituto de España» se requieren cuatro requisito. El primero de ellos es el de la "Notoria antigüedad". Si nos fijamos en la fecha de creación de las ocho Academias Nacionales comprobamos que todas ellas fueron fundadas después de la Real Academia de Medicina de Sevilla; así, la R.A. Española de la Lengua, que fue la primera que se creó, tuvo lugar en 1713. Trece años después de la creación de la "Regia Sociedad de Medicina de Sevilla" y veinte años después de la creación de la "Veneranda Tertulia Hispalense". Las siete Academias restantes se crearon mucho después, en 1744 la de Bellas Artes de San Fernando, en 1844 la de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, en 1857 la de Ciencias Morales y Políticas, en 1882 la de Jurisprudencia y Legislación y en 1932 la Nacional de Farmacia. Intencionadamente hemos dejado para el final la de Medicina, que tuvo lugar en 1861; "ciento sesenta y un años después" de la creación de esta Real Academia.

Los tres requisitos restantes, «Fecunda historia, Actividad permanente e ininterrumpida en favor de la Cultura y Cumplido desarrollo de su misión académica», están recogidos en las Memorias Académicas que se encuentran en

nuestra hemeroteca. Por razones de tiempo no puedo hacer una revisión de todas las actividades que se desarrollan año tras año en nuestra Academia. Durante tres siglos, sin interrupción notoria, la Academia ha mantenido su trabajo y su prestigio, y en los últimos años la actividad se ha acrecentado, pudiéndose decir que a lo largo del curso, todos los jueves se realiza una sesión pública, cuyo creciente éxito se hace patente en las publicaciones, especialmente en las "Memorias Académicas". Actividad científica que también la llevamos a cabo, con cierta frecuencia, otros días de la semana.

A tenor de lo expuesto está claro que nuestra Academia tiene que estar incluida, y así es, en el «Grupo de Academia Asociada». Pero es sorprendente que la Reglamentación del Instituto de España, de 20 de octubre de 1979, en la que se contemplaba la «Academia Asociada del Instituto de España» y la «Academia Adherida del Instituto de España», quedo anulada. Por un acuerdo posterior, como ya he comentado, quedó anulada la categoría de «Academia Adherida del Instituto de España», pasando las que tenían dicha condición a la de «Academia Asociada del Instituto de España». No caben dudas que el componente mediático fue evidente. El Instituto de España reúne a las Reales Academias de ámbito nacional para la coordinación de las funciones que deban ejercer en común.

En consonancia con el Estado autonómico derivado de la Constitución Española, el Instituto de España reconoce las competencias asumidas por las Comunidades Autónomas sobre las Academias de su ámbito territorial, bien en virtud de una atribución expresa en sus Estatutos de Autonomía, bien a través de los títulos competenciales generales sobre el fomento de la investigación y la Cultura. Debe recordarse además que la Comunidad Autónoma de Andalucía ha creado por ley el Instituto de Academias de Andalucía.

La reforma que se aborda en el Real Decreto 1160/2010, de 17 de septiembre, con anterioridad referido, por el que se regula el Instituto de España, expresa también la voluntad del Gobierno de coadyuvar, dentro de sus competencias, al mejor desarrollo de los trabajos de las Academias de toda España y al refuerzo de su presencia en la sociedad, de modo que se utilice al máximo el inmenso caudal de conocimientos, experiencia de investigación y pensamiento de estas

Señor Director General de Universidades, está, estamos en una Academia "tricentenaria", las más antiguas de Europa y por tanto del mundo, con una

fecunda historia, con una actividad permanente e ininterrumpida en favor de la Cultura y la Ciencia y con un cumplimiento manifiesto desarrollo de su misión académica. La riqueza arquitectónica del edificio, sus incunables, su fondo editorial, sus numerosos cuadros históricos, algunos de ellos relacionados con la Medicina y otros muchos con personajes sevillanos y andaluces, y sus documentos históricos, son algunas de las riquezas y valores de esta Institución Pública. Por todo ello, y como Presidente de esta Academia, le transmito mi inquietud…, nuestra inquietud…, en relación al mantenimiento y conservación de todas estas riquezas. Somos consciente de las dificultades por las que estamos pasando, y así se lo pude expresar recientemente en la reunión de todas las Academias de Andalucía, que tuvo lugar en la Consejería de Economía, Innovación, Ciencia y Empleo, y que fue presidida por el Señor Secretaría General de Universidades, Investigación y Tecnología. Pero con independencia de ello entendemos que las distintas Academias existente en nuestra Comunidad Autónoma no son homogéneas. Pues, mientras algunas tenemos una antigüedad, una historia fecunda y brillante en cuanto a actividades y, además, estamos alojados en un bello e histórico edificio; otras, llevan una vida un poco más que latente y su significación incluso local es de escasa entidad, o, tienen una intensa actividad académica, como le sucede a otras, pero no tienen un local propio que mantener.

Por otro lado creemos importante resaltar, que el Instituto de España y el Instituto de Academias de Andalucía, corporación de derecho público constituida por todas las Academias y Reales Academias que tienen su sede y realizan su actividad dentro del territorio de Andalucía, han suscrito un convenio de colaboración para fomentar y promover las relaciones institucionales, académicas, científicas y Culturales entre las dos entidades.

El acuerdo, firmado el martes día 11 de junio de 2013 en la sede de dicho Instituto, ha permitido a las dos instituciones colaborar con una serie de fines como la difusión de las actividades y trabajos realizados en ambos institutos, el intercambio de las publicaciones o el estímulo de proyectos comunes y promoción de los realizados por ambos institutos. También en la organización de cursos, conferencias o seminarios que incluyan miembros de las diferentes Academias, y se promoverá la colaboración con otras Academias y entidades

En consonancia con el Estado autonómico derivado de la Constitución Española, el Instituto de España reconoce las competencias asumidas por las Comunidades Autónomas sobre las Academias de su ámbito territorial, bien en virtud de una atribución expresa en sus Estatutos de Autonomía, bien a través de los

títulos competenciales generales sobre fomento de la investigación y la Cultura. Debe recordarse además que la Comunidad Autónoma de Andalucía ha creado por ley el Instituto de Academias de Andalucía.

En una reflexión crítica por parte de Sabino Fernández Campo en un ciclo de conferencias, que organizó el Instituto de España en 2004, plantea cual ha sido hasta el presente el papel social e intelectual de las Reales Academias en el campo de las Ciencias y las Artes, lo que pueden ser o deben ser en el futuro, si es posible su reforma o puesta al día de acuerdo con las condiciones creadas por la sociedad del siglo XXI con el fin de que sean útiles a la comunidad científica de nuestro tiempo, cumpliendo siempre su función de alto nivel intelectual y a la vez supliendo las demandas colectivas a las cuales no puede responder la administración del Estado.

Muchos son los interrogantes que se hicieron y que nos podríamos hacer en la actualidad en relación a la "Misión de las Reales Academias". ¿Una Academia es una asamblea de sabios, un cementerio de elefantes, un panteón en vida de eminentes personalidades o un club de carácter científico y Cultural, o por el contrario una institución ejemplar capaz de dar consejos y servir de guía a la sociedad?. ¿ Su acción puede tener programas concretos y útiles para el progreso de las Ciencias y de la Artes?. ¿De quién depende que el papel de las Academias pueda ser efectivo y puesto al día respecto a los requerimientos y las cuestiones de nuestro tiempo?. ¿Depende de los académicos mismos y de su acción personal y profesional o de las ayudas y las subvenciones que la Administraciones asigna para su mantenimiento y ejercicio de sus funciones?.

En la época actual donde un liberalismo, a veces desenfrenado, se implanta de forma progresiva, y las empresas privadas van consiguiendo un mayor espacio en nuestra sociedad, ¿es de desear que las Academias solamente daban vincularse a la administración pública?. ¿Cuál es en realidad la autonomía de las Academias al margen de los vaivenes de la política?. Estas y muchas otras preguntas podrían formularse. Ahora bien, creemos fundamental que aprovechando lo que hoy son las Reales Academias y sin negar el legado de su pasado histórico, se pudiese hacer posible una puesta al día de su funcionamiento acorde con el mundo actual. Para ello quizás sea necesario que cada académico, a nivel individual, y a través de su correspondiente Academia a la cual pertenece haga una previa reflexión, un aclarar conceptos sobre cuál es la misión misma de las Academias. Es una labor y una responsabilidad, primero, individual y, después, colectiva a través de cada Academia.

En su libro Misión de la Universidad, publicado en 1933, Ortega y Gasset se inquietaba de que complacida con su autosuficiencia, esta institución docente, tan necesaria para la vida pública de una nación, corriese el peligro de aniquilarse y encerrarse como un caracol en sí misma. Según sus palabras, una verdadera universidad, para tener vigencia "tiene que estar abierta a la plena actualidad; más aún, tiene que estar en medio de ella, sumergida en ella". Una Academia, que por razón de su propia existencia es una corporación de personas que por sus propios méritos han alcanzado la excelencia y madurez en su carrera profesional, con mayor razón que la Universidad debe hacer atención a todo síntoma de estancamiento, de rigidez mental, de atrofia y paralización en las ideas desfasadas y obsoletas, en el arcaico sentido de que todo lo pasado es mejor que lo presente. El riesgo del bucle melancólico, y de nostalgia del ayer es algo que toda Academia debe evitar. Aunque es indudable que esta Real Academia de Medicina, en estos últimos años, se renueva y se ha ido renovando cada vez que ha entrado a formar parte de su nómina un Académico Numerario joven.

Para concluir, y debido a este auditorio tan erudito y al mismo tiempo heterogéneo, creo puede resultar útil responder a las preguntas que planteaba al principio de mi intervención y que las definía como eternas: **¿Quiénes somos?**; **¿De dónde venimos?**; **¿A dónde vamos?**

¿Quiénes somos? La Reales Academias, en términos jurídico, somos Corporaciones de Derecho Público, cuyos Miembros de Número son elegidos entre los diversos candidatos que pueden presentar tres académicos. La elección es libre, directa y secreta. Todos los candidatos deben situarse en un nivel de excelencia. Por la independencia de sus miembros son un reducto de libertad, especialmente apto para asesorar a las Administraciones Públicas y emitir opiniones fundadas en relación con cuestiones actuales.

Las Reales Academias son un lugar de encuentro para el dialogo, entre sí, con la comunidad científica y con la sociedad civil, siempre en la búsqueda de la verdad.

¿De dónde venimos?. Del espíritu ilustrado del siglo XVIII. De las "tertulias", como ya ha sido referido, que se alzaban contra el dogmatismo de las universidades. Del "cultivo" de los saberes teóricos. Y, muy especialmente, de la convergencia entre los saberes teóricos y el saber "práctico" o profesional.

¿A dónde vamos?. Las Reales Academias no deben vivir en una urna de cristal, ni deben ser ajenas a su tiempo. Deben ser instituciones vivas a las que

sacuden los acontecimientos del presente y que reaccionan ante ellos. Las Reales Academias se tienen que comprometer, no sin riesgo, con las vicisitudes de los tiempos y deben ser expresión viva de un debate incondicional ("Sin más limite que el de la cortesía") para iluminar cuestiones actuales de influencia futura. Deben hablar, orientar y asesorar a los gobernantes, a los responsables públicos y a la sociedad, "anticipando escenarios". Las Reales Academias deben ser el espejo que refleja con verdad las luces y las sombras del poder y la sociedad.

Independencia, libertad, debate incondicional, búsqueda de la verdad, curiosidad y reflexión, son los atributos que garantizan un protagonismo social evidente. Las Academias al analizar e iluminar las cuestiones desde una perspectiva externa dan al problemas una solución más moderna en tanto no están sujetas a puntos de vista circunstanciales u horizontes más cercanos. Buscan lo importante por encima de las modas, lo efímero o lo urgente.

Felicitar de nuevo al ya Ilmo. Sr. Dr. D. José Peña Martínez por formar parte de esta Institución Académica y entrar en esta, su casa.

Muchas Gracias.


innovación
tecnológica
para
laboratorio
Rafer