

# Quincuagésimo aniversario del descubrimiento de la tolerancia inmunológica

En una publicación reciente en *New England Journal of Medicine* del mes de octubre de 2003 Brent<sup>1</sup> publica una recapitulación de los acontecimientos que rodearon la publicación, 50 años antes, del primer estudio referente a la “tolerancia inmunológica adquirida” a células extrañas en animales de experimentación. Este artículo fue publicado en la revista *Nature* por Billingham y col.<sup>2</sup> en 1953.

En 1952 Billingham y col.<sup>3</sup> habían publicado sus observaciones respecto a la tolerancia de los trasplantes de piel entre becerros gemelos, los cuales eran invariablemente aceptados, independientemente de si los gemelos eran idénticos o fraternos. Basándose en los postulados publicados por Owen<sup>4</sup> en 1945 y posteriormente recogidos y ampliados por Burnet y Fenner<sup>5</sup> en 1949, Medawar y su grupo de trabajo en el *University College London* iniciaron sus experimentos en ratones y pollos. El objetivo de sus estudios era tratar de demostrar que la tolerancia inmunológica podía ser inducida experimentalmente, y si ésta era demostrada al estudiar su mecanismo.

El artículo publicado en *Nature* en 1953 recogió los resultados de los experimentos realizados, los cuales mostraron que la inoculación de células alogénicas en la cavidad peritoneal de un ratón en etapa fetal facilitaba el trasplante exitoso en el ratón adulto, de injertos de piel proveniente del animal donador de las células alogénicas; además

se demostró que esta “tolerancia adquirida activamente” era altamente específica al donador de células original ya que si se trasplantaban injertos de piel de otro animal éstos eran rechazados. Los autores llegaron por consiguiente a la conclusión de que la tolerancia inmunológica ocurría cuando un antígeno extraño era puesto en contacto con un sistema inmune inmaduro, como se demostró experimentalmente.

En base a estos hallazgos, estudios posteriores pudieron demostrar que la tolerancia inmunológica podía también ser inducida en animales adultos, en base a “reducir” su sistema inmune al nivel de un animal “inmaduro” con el empleo de radiación o drogas inmunosupresoras. Así en 1959 Schwartz y Dameshek<sup>6</sup> demostraron por primera vez que la administración de 6-mercaptopurina a un conejo adulto no solamente suprimió la respuesta a un antígeno proteico administrado sino también facilitó la inducción de tolerancia a este antígeno. Un año más tarde Calne<sup>7</sup> demostró que la 6-mercaptopurina podía prolongar la supervivencia de los trasplantes renales realizados en perros.

Siete años después de la publicación original referida líneas arriba Medawar y Burnet recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, en reconocimiento a estos dos insignes coforjadores de la disciplina inmunológica moderna.<sup>8</sup>

---

### Referencias

1. Brent L. The 50th anniversary of the discovery of immunologic tolerance. *N Engl J Med* 2003; 349: 1381-3.

2. Billingham RE, Brent L, Medawar PB. “Actively acquired tolerance” of foreign cells. *Nature* 1953; 172: 603-6.

3. Billingham RE, Lampkin GH, Medawar PB, Williams HLL. Tolerance to homografts, twin diagnosis, and the freemartin condition in cattle. *Heredity* 1952; 6: 201-12.
  4. Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science* 1945; 102: 400-1.
  5. Burnet RE, Fenner F. The production of antibodies. 2nd. ed. Melbourne, Australia: MacMillan; 1949.
  6. Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced immunologic tolerance. *Nature* 1959; 183: 1682-3.
  7. Calne RY. The rejection of renal homografts: inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet* 1960; 1: 417-8.
  8. Faure-Fontenla MA, Salazar-Exaire D, Frenk-Freund S. Frank McFarlane Burnet y Peter Brian Medawar. Premio Nobel 1960 de Medicina y Fisiología. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59: 525-30.
-