

## Clodomiro Picado y la evolución del concepto de autoanticuerpos

A. Trejos

INISA, Universidad de Costa Rica.

(Recibido: 31 de enero de 1987)

El Dr. Clodomiro Picado Twilight hizo del culto a la duda un arma de trabajo. "Obrero de la ciencia", como se definía a sí mismo, optó siempre por someter al análisis experimental sus geniales concepciones sintéticas.

En 1928 (Picado 1928a) con base en la hipótesis de que la senectud es una enfermedad y por lo tanto, es posible vacunar o inmunizar contra la vejez, diseña y realiza una serie de experimentos (Picado 1928 b, c; 1929) que lo conducen a la demostración de la presencia de *autoanticuerpos* como constituyentes normales del suero sanguíneo, responsables por la serie de ciclos hormonales sucesivos que caracterizan la vida del ser humano (Picado 1936 a-d). Esto implica, y así lo hace ver Picado (1936 a), que estos autoanticuerpos son producidos contra antígenos de origen endógeno.

En un trabajo de síntesis filosófica que Picado llama La Repulsión, Suprema Ley, ensayo de biología comparada (Picado 1939), dice textualmente: "Pero si como ya lo hemos dicho, ... no es solamente la formación de antihormonas lo que debemos tomar en cuenta, sino más bien la formación de anticuerpos que, si bien es cierto, gozan de algunas propiedades antihormonales, también tienen propiedades citotóxicas, ... el hecho es fundamental pues significa que concebimos la formación de *autoanticuerpos* extendiéndose también a los tejidos no hormonales y dando así cabida en el concepto de *endoantígenos* a los órganos más diversos; nuestro horizonte en el campo de la investigación queda así sensiblemente ampliado".

Pero veamos como habían evolucionado las ideas referentes a los fenómenos inmunitarios a partir del comienzo de este siglo. Metchnikoff por una parte y Erlich por otra defendían; el

primero la teoría fagocitaria de la inmunidad y el segundo la teoría humoral. Un Premio Nobel, que compartieron ambos en 1908 por sus contribuciones al adelanto científico en este campo, vino, en cierta forma, a reforzar la idea de que tanto los mecanismos celulares como los humorales estaban involucradas en la resistencia del organismo a las agresiones de los agentes infecciosos. Inmunidad era en ese tiempo comprendida únicamente como proceso defensivo de agresiones externas y se explicaba en términos militares (Bier 1944).

En lo que se refiere a inmunidad humoral y específicamente a la formación de anticuerpos, el paradigma de Erlich del "horror autotoxícus" había establecido, desde 1900, que el organismo no puede normalmente reaccionar inmunológicamente contra sí mismo: "Los antígenos usualmente deben ser extraños al organismo porque sería desastroso para un animal elaborar sustancias antagónicas de sus propios tejidos" (Smith *et al.* 1942). Durante la década de 1950 comienza a hablarse más de autoanticuerpos y Voisin (1955) presenta una excelente revisión de 145 trabajos sobre anticuerpos citotóxicos, con aporte original clínico y experimental, en la cual, infortunadamente, no menciona los trabajos de Picado publicados en Comptes Rendus de la Société de Biologie de París en los años 1936 y 1937 y en su libro "Vaccination contre la sénescence précoce" (Picado 1937), publicado en París en 1937, donde termina de dar forma a su teoría inmunológica del envejecimiento basada en la formación de autoanticuerpos.

La evolución del pensamiento científico durante todo este proceso y ante la evidencia de que existen autoanticuerpos, o sea anticuerpos que se forman contra autoantígenos, llega a

admitir que hay casos en los cuales se rompe la tolerancia inmunológica contra "el yo" o contra "sí mismo". Cuando esta tolerancia termina, se da forzosamente un proceso patológico: hay enfermedad autoinmune. La lista de estas entidades mórbidas sobrepasa hoy las dos docenas: unas pocas sistémicas y otras órgano-específicas, entre las cuales se cuentan al menos siete que involucran a las glándulas endocrinas (Theofilopoulos 1984).

Se iba así consolidando el concepto de que la presencia de autoanticuerpos es signo de enfermedad. Continuaba vigente el paradigma de Erlich del "horror autotoxicus".

Podemos fácilmente comprender por que las experiencias de Picado, que demostraban la existencia de autoanticuerpos normalmente presentes en el suero sanguíneo y con funciones fisiológicas en la evolución de las glándulas de secreción interna, deben haber sido vistas con recelo y pronto olvidadas pues contradecían el paradigma de Erlich.

Sólo recientemente se ha llegado a comprender que las respuestas autoinmunes no son tan raras como se pensaba y que no todas son dañinas.

Las observaciones de Niels Jerne (1974) vienen a establecer que la regulación de los linfocitos comprometidos en la respuesta inmune y de la síntesis de anticuerpos, está controlada por una red (network) inmunológica en que participan idiotipos y linfocitos. Se va generalizando el concepto del sistema idiotipo-antiidiotipo, o sea, en términos más conocidos para los no inmunólogos, equilibrio entre anticuerpos contra anticuerpos y estos últimos.

Se ha podido comprobar la modulación de la expresión de la actividad de autoanticuerpos por factores antiidiotípicos; Abdou y colaboradores demostraron la presencia de anticuerpos autoantiidiotípicos en sueros de pacientes con lupus eritematoso diseminado en estado inactivo. "La regulación del nivel de anticuerpo sérico anti-DNA por anti-anticuerpos, puede inducir y mantener la remisión de la enfermedad en pacientes con lupus eritematoso y prevenir la expresión de la enfermedad en individuos normales" (Abdou *et al.* 1981).

Y así hemos ido siendo testigos de la evolución de las ideas inmunológicas hasta encontrar trabajos como el presentado por el grupo de la Unidad de Inmunoquímica del Instituto Pasteur a la Conferencia sobre Autoinmunidad: Aspectos experimentales y clínicos, que tuvo lugar

del 17 al 19 de junio de 1985, organizada por la Academia de Ciencias de Nueva York y publicado recientemente (Dighiero *et al.* 1986), el título del trabajo habla por sí mismo: Los *autoanticuerpos naturales* constituyen una parte sustancial de las inmunoglobulinas normales circulantes.

Las experiencias de Picado cobran así vigencia; si hubiesen sido publicadas recientemente es muy probable que no despertaran recelo y no pasaran inadvertidas.

El paradigma de Erlich ha ido siendo sustituido por el paradigma de Picado... sólo que entre 40 y 50 años después de que éste lo hubo enunciado.

## REFERENCIAS

- Abdou, N.I. *et al.* 1981. Network theory in autoimmunity. In vitro suppression of serum anti-DNA antibody binding to DNA by anti-idiotypic antibody in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 67: 1297-1304.
- Bier, O. 1944. Noções básicas de imunoterapia e quimioterapia antibacteriana. Edições Melhoramentos. São Paulo. 233 p.
- Dighiero, G. *et al.* 1986. Natural autoantibodies constitute a substantial part of normal circulating immunoglobulins. *Ann. New York Acad. Sci.* 475: 135-145.
- Jerne, N.D. 1974. Towards a network theory of the immunosystem. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)* 125C: 373-389.
- Picado, C. 1928a. Inmunización contra la vejez. *Repertorio Americano* 16: 58-59.
- Picado, C. 1928b. Propiedades antigénicas de la sangre de viejo. *Repertorio Americano* 16: 172.
- Picado, C. 1928c. Isoprecipitinas experimentales de joven contra viejo. *Repertorio Americano* 16: 293.
- Picado, C. 1929. Propriétés antigéniques différentes des sérums d'animaux jeunes et des animaux âgés. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)* 102: 631.
- Picado, C. 1936a. Sensibilizatrices "anti-glandes endocrines" du sérum d'homme, a divers ages. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)* 121: 121-122.
- Picado, C. 1936 b. Iso-sensibilizatrices "anti-thymus" et "anti-testicule" du sérum de lapin et de cobaye. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)* 121: 123-124.
- Picado, C. 1936c. Evolution des précipitines normales "anti-glandes endocrines" en relation avec l'age et l'espece animale. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)* 121: 528-529.

Picado, C. 1936d. Considérations préliminaires sur les précipitines anti-glandes endocrines du sérum humain dans leur ensemble. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)* 121: 1146-1147.

Picado, C. 1937. Vaccination contre la sénescence précoce. *Librairie Le François, Paris*, 240 pp.

Picado, C. 1939. La Repulsión-Suprema Ley. *Rev. Med. (Costa Rica)* 6:435-437.

Smith, D.T. *et al.* 1952. *Zinsser's Textbook of Bacteriology*. Appleton-Century-Crofts, New York. XV + 1012 p.

Theofilopoulos, A.N. 1984. Autoimmunity. p. 152-186 *In* Stites, Stobo, Fundenberg y Wells (Eds.) *Basic and Clinical Immunology*. 5 ed.

Voisin, G. 1955. Les anto-anticorps cytotoxiques. Etude critique, clinique et expérimentale. *Congrès Française de Medecine, XXX Session*. Alger.



Monumento a C. Picado T. en la Escuela de Biología,  
Universidad de Costa Rica