

Tolerancia inmunológica: del “horror autotoxicus” a la inmunorregulación moderna

En medicina, el término “tolerancia” se aplicó inicialmente a la resistencia frente a venenos. Ya un siglo antes de Cristo, Mitrídates VI (El Grande), Rey del Ponto, introdujo el concepto de *mitridatismo*: estado en que el organismo se vuelve resistente (tolerante) a la acción de determinados tóxicos, debido a la ingestión sucesiva, y en pequeñas dosis, del mismo tóxico. Este uso temprano del término sentó una analogía conceptual, que siglos más tarde sería retomada por la inmunología para describir otro tipo de resistencia: “La tolerancia inmune”. Éste, es un estado de falta de respuesta específica a un determinado antígeno, inducido por exposición previa al mismo. Aunque, puede inducirse tolerancia a antígenos no propios, el aspecto más interesante es el que hace referencia a la autotolerancia, es decir, que el organismo evita la respuesta inmune frente a los propios antígenos. Este estado de tolerancia a lo propio, se impide en procesos altamente complejos y sofisticados que tienen lugar durante el desarrollo y no está codificado genéticamente.

De la misma manera que el concepto de “tolerancia”, la noción de inmunidad también atravesó una transformación semántica antes de adquirir su significado biológico actual, con un origen extra médico. En la antigüedad se aplicaba a personas liberadas de impuestos u obligaciones. Luego comenzó a usarse para describir a quienes no adquirían una enfermedad infecciosa. La primera referencia médica clara aparece en el año 434 a.C. cuando Tucídides en *La guerra del Peloponeso*, describe una plaga que devastó gran parte de Atenas. Las personas que habían sobrevivido quedaban “libres” de la enfermedad, es decir, inmunes.

Recién a comienzo del siglo XX, Paul Ehrlich, considerado el padre de la inmunología, introdujo el concepto de anticuerpos (*Antikörper*, en alemán) y propuso la existencia de “cadenas laterales” en la superficie celular – primer modelo de receptor inmunitario – capaces de unirse específicamente a toxinas y antígenos. Estas cadenas producidas en exceso, serían liberadas al suero como anticuerpos, anticipando, además, la idea de memoria inmunológica. Sin evidencia experimental directa, su intuición se adelantó de forma sorprendente, a lo que más tarde demostraría la biología molecular. Ehrlich, introdujo también la idea de “tolerancia a lo propio”, postulando que el organismo debe reconocer los antígenos propios y que, si no lo hiciera, podría reaccionar contra sí mismo, concepto que denominó “horror autotoxicus”. Ehrlich y su discípulo Ilja Metchnikoff recibieron, en 1908, el Premio Nobel de Medicina por sus aportes fundamentales a la inmunidad.

Posteriormente, en 1938 Traub indujo tolerancia específica al administrar a un ratón, intraútero, virus de la coriomeningitis linfocitaria, cuando estos ratones en su vida adulta

eran enfrentados nuevamente con el virus no generaban una respuesta inmune. Sin embargo, esta infección, en ratones normales adultos, producía una fuerte respuesta de anticuerpos neutralizantes.

Un hito fundamental en la comprensión moderna de la tolerancia inmunológica se produjo cuando, en 1945, R.D. Owen realizó una observación, considerada un “experimento de la naturaleza”, al estudiar mellizos bicigotos bovinos, donde advirtió que compartían grupos sanguíneos idénticos pese a poseer genotipos diferentes. Demostró que dicha concordancia no derivaba de la identidad genética, sino del intercambio de células hematopoyéticas entre los fetos a través de la anastomosis placentaria, lo que generaba un quimerismo hematológico estable desde etapas tempranas del desarrollo. Estas observaciones proporcionaron una evidencia crucial: el sistema inmune en desarrollo es capaz de aceptar como “propias” células genéticamente ajenas cuando la exposición ocurre en el período fetal.

Fue Peter Medawar (1953) quien explicó la tolerancia inmunológica, al observar que ratones de una cepa A expuestos en la etapa embrionaria a células de ratones de la cepa B ya en la etapa adulta, aceptaban trasplantes hísticos de la cepa B pero rechazaban los de la cepa C. Estos experimentos iban de la mano de lo propuesto por Frank Macfarlane Burnet (1957) quien formuló la teoría de la selección clonal, proponiendo que cada antígeno que penetra en el organismo, luego del nacimiento, selecciona un determinado inmunocito que se divide y da lugar a un clon de células hijas, todas con la misma especificidad. Sin embargo, los antígenos presentes antes del nacimiento dan lugar a la delección clonal de dichas células, a las que denominó “clones prohibidos”. Burnet y Medawar recibieron el Premio Nobel en 1960.

Ya en los años 60 y 70 se definieron los mecanismos de tolerancia central en linfocitos T, con los trabajos de Zinkernagel y Doherty (Premio Nobel 1996), quienes manifestaron que la eliminación clonal de linfocitos T en el timo, el papel esencial de la interacción entre el receptor celular T (TCR) y el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Paralelamente, los trabajos de David Nemazee indicaron que los linfocitos B inmaduros autorreactivos pueden ser eliminados o someterse a la edición del receptor para continuar con su ruta de maduración. De manera independiente, Martin Weigert demostró que los linfocitos B son capaces de modificar sus genes de inmunoglobulinas para dejar de ser autorreactivos. Esto consolidó el concepto de edición del receptor como mecanismo central de tolerancia B.

En un esfuerzo colectivo, los grupos de Diane Mathis, Mark Anderson, Christofer Goodnow y Adrian Liston dilucidaron la función del gen AIRE (Autoimmune Regulator). Este factor

promueve la transcripción en el epitelio medular tímico, de numerosos genes específicos de antígenos presentes en tejidos periféricos. Esta expresión ectópica de Ag permite la eliminación (o educación) de linfocitos T autorreactivos durante la selección negativa. Las mutaciones en el gen AIRE causan el síndrome autoinmune poliglandular tipo 1 (APECED).

Aun así, la tolerancia central no elimina todas las células autorreactivas. De hecho, es fisiológico que existan linfocitos y anticuerpos con cierto grado de autorreactividad, necesarios para funciones de homeostasis, vigilancia y eliminación de componentes celulares y antígenos.

En la periferia, intervienen mecanismos de tolerancia, que evitan que linfocitos autorreactivos que escapan de la selección central se activen de forma inadecuada en los tejidos. Estos incluyen:

- Anergia clonal, por reconocimiento de antígenos sin coestimulación.
- Supresión por linfocitos reguladores (Treg), naturales o inducibles.
- Deleción clonal periférica, por apoptosis intrínseca (vía Bim/p53) o extrínseca (Fas/FasL).
- Ignorancia clonal, cuando el antígeno está en baja concentración o está secuestrado.
- Mecanismo inhibitorio de la respuesta inmune a través del factor de transcripción FOXP3 y generación de linfocitos T reguladores (LTreg).

Finalmente, es relevante mencionar la teoría de la red idiotipo – antiidiotipo propuesta por Niels K Jerne quien recibió el Premio Nobel en 1984. Los idiotipos (Id) son determinantes antigénicos (epitopes) propios de la inmunoglobulina, pueden ser públicos, si están en la región constante, o privados si están en la región variable. Los Id privados son únicos de cada inmunoglobulina. Uno de los Id en particular, el que está dirigido contra el sitio de unión al antígeno y que es inhibible por el mismo, va a ser la imagen del antígeno al cual está dirigido el anticuerpo. A su vez, este anti-Id privado, denominado Ab2 β , tiene un anticuerpo anti-anti-Id y así sucesivamente, hasta formar una gran red regulatoria. Esta red tiene como función mantener el equilibrio inmune, limitar las respuestas excesivas, contribuir a la memoria y autorregular el sistema.

La tolerancia inmune se sostiene mediante mecanismos centrales y periféricos, y resulta esencial para preservar el equilibrio dinámico, celular y macromolecular del organismo, garantizando el reconocimiento de lo propio sin activar la respuesta autoinmune anormal. Su estudio ha sido central en las ciencias biomédicas, desde las primeras intuiciones de Paul Ehrlich hasta los aportes fundamentales de Mary E. Brunkow, Fred Ramsdell y Shimon Sakaguchi (Premio Nobel 2025) en la regulación inmunitaria a través de los LTreg. Este recorrido intelectual y experimental transformó nuestra comprensión del sistema inmune y fue reconocido al más alto nivel, contribuyendo a la obtención de varios Premios Nobel vinculados a este campo.

Referencias bibliográficas

- Sanchez-Ramón S, Butnaru D. Modelos de reconocimiento inmunológico: tolerancia e inmunidad en el marco de la evolución del conocimiento científico. *Inmunología*. 2013;32(4):1390-147, <https://www.elsevier.es/es-revista-inmunologia-322-articulo-modelos-reconocimiento-inmunologico-tolerancia-e-S0213962613000760>
- Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*. 1945;102(2651):400-1, <https://doi.org/10.1126/science.102.2651.400>
- Siachique HM, Valero O, Iglesias AG. Tolerancia inmunológica, un recorrido en el tiempo: ¿Cómo discriminar entre lo propio y lo extraño? *Rev. Colomb. Reumatol.* 2013;20(4):237-249, http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232013000400008
- Ribatti D. Peter Brian Medawar and the discovery of acquired immunological tolerance. *Immunol Lett*. 2015;167(2):63-6, <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.07.004>
- Silverstein AM. A history of immunology. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 2009
- Abba AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed Philadelphia: Elsevier; 2018

Dr. Orlando Gabriel Carballo ^{ORCID}

Bioquímico - Especialista en Inmunología

Laboratorio de Autoinmunidad, Centro Diagnóstico Rossi. Profesor Consulto, Universidad Hospital Italiano, Unidad Académica Ciencias Aplicadas, Carrera de Farmacia y Bioquímica. Cátedra de Microbiología e Inmunología. Buenos Aires. Argentina.



Esta obra está bajo la licencia Creative Commons Atribución - No Comercial - Compartir Igual 4.0 Internacional - Permite compartir (copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato) y adaptar (remezclar, transformar y crear, a partir del material, otra obra) siempre que se cite la autoría y la fuente original de su publicación (revista, editorial y URL de la obra), no sean utilizados para fines comerciales y que se respeten los mismos términos de la licencia.