

MESA REDONDA: VACUNACIONES

Vacunas antiidiotipo y utilización de inmunoestimulantes*

A. BLANCO QUIRÓS

En 1974 JERNE (1) propuso la teoría de «la red idiotípica», recibida con cierto recelo por su complejidad, pero que desde entonces fue paulatinamente incrementando su verosimilitud, por la concordancia con los datos experimentales.

Cuando un antígeno penetra en el organismo se forma un anticuerpo específico (Ab_1) para dicho antígeno. Esto es posible gracias a la gran diversificación que alcanza la región variable de la molécula. El aspecto crucial es que la región variable, por su novedad, también se comporta a su vez como antígeno y provoca la síntesis de un segundo anticuerpo (Ab_2). Los determinantes antigénicos de la región variable que provocan la síntesis de estos anticuerpos se denominan *idiotipos*. Hay antiidiotipos que aparecen en todos los individuos, siempre y cuando reciban un determinado antígeno, son los «*idiotipos públicos*» (IdX). Por el contrario, otros antiidiotipos sólo son producidos por determinados individuos, son los «*idiotipos privados*» (IdI) (2, 3, 4).

La reacción idiotipo-antiidiotipo ocurre en el suero, pero también tiene lugar frente a las inmunoglobulinas de la superficie celular, provocando un fenómeno de activación celular similar al que ocasione

un antígeno, incluso pueden activar clones celulares hasta entonces silentes (3, 5).

La concepción del fenómeno idiotipo-antiidiotipo es difícil. Obviamente el anticuerpo antiidiotipo (Ab_2) ocasiona la síntesis de un tercero (Ab_3). El sistema no llega hasta el infinito porque hay un mecanismo de retroinhibición, mal conocido que lo detiene. Por otra parte también se afirmó que los anticuerpos Ab_3 son similares a los Ab_1 y los Ab_4 a los Ab_2 , con lo que la diversificación es menor de lo esperado (2, 3).

De acuerdo a la teoría idiotípica de Jerne la producción de anticuerpos no está ocasionada tanto por la acción directa de los antígenos, como de la rotura del previo equilibrio idiotipo-antiidiotipo, desencadenada por la llegada del antígeno (6).

Otra complejidad adicional del sistema es que diferentes anticuerpos pueden compartir un idiotipo común (7).

Algunos anticuerpos antiidiotipo (Ab_2 -alfa y Ab_2 -gamma) reaccionan con idiotipos situados en la *parte externa* de la región variable, con lo que el anticuerpo original sigue capacitado para unirse con el antígeno. Estos antiidiotipos, al menos algunos de ellos, se comportan como inmunoesti-

Cátedra de pediatría. Facultad de Medicina de Valladolid.

* IV Reunión de las Sociedades de Pediatría de Portugal, Galicia, Asturias, Cantabria, Castilla y León. Salamanca 10-11 noviembre, 1989.

mulantes, incrementando las tasas de anticuerpos formados en respuesta al antígeno (7).

Quizás el aspecto más llamativo sea que otros antiidiotipos (Ab₂-beta) reaccionan con la *parte interna* de la región variable. Exactamente en el lugar donde debería encajar el antígeno. Esto significa que ambas moléculas, antiidiotipo y antígeno, comparten la misma conformación estructural. Este fenómeno se descubrió cuando se observó que ciertos antiidiotipos dirigidos contra anticuerpos anti-insulina, poseían las propiedades biológicas de la insulina y reaccionaban con los receptores celulares de insulina. Esta clase de antiidiotipos se comportan como una «*imagen interna*» del anticuerpo (3, 7). Ya se han utilizado experimentalmente diferentes anticuerpos antiidiotipos, pero también se conoce su existencia espontánea en el organismo (Tablas I y II).

TABLA I. Ac. ANTIIDOTIPOS YA UTILIZADOS EXPERIMENTALMENTE

HORMONAS:

Insulina, TSH, prolactina, corticoides, vasopresina.

NEUROTRASMISORES:

Acetilcolina, endorfinas, catecolaminas, dopamina.

VIRUS:

Reovirus, v. leucemia murina.

VACUNAS

* De Burdette (N. Engl. J. Med. 317: 219, 1987).

TABLA II. Ac. ANTIIDOTIPO ESPONTÁNEOS CON REPERCUSIÓN CLÍNICA YA IDENTIFICADOS

Productores de:

Ac. anti-caseína	Déficit IgA
Ac. receptor acetilcolina	Miastenia
Ac. receptor insulina	Diabetes
Ac. anti-DNA	L.E.S.
Ac. lipoproteína hepatocito	Hepatitis
Ac. toxoide tetánico	Vacuna tétanos
Ac. anti-HLA paterno	Embarazo

* De Burdette (N. Engl. J. Med. 317: 219, 1987).

VACUNAS ANTIIDOTÍPICAS

Las vacunas convencionales presentan una serie de limitaciones por su potencial infectibilidad, facilidad para inactivarse o insuficiente inmunogenicidad. La obtención de vacunas por manipulación del ADN suponen una gran mejora en la calidad, pureza, enriquecimiento y fabricación del antígeno, pero no mejoran algunos de los anteriores puntos. Por el contrario, las vacunas antiidiotípicas tienen mayor resistencia al calor y facilidad de liofilización y transporte, porque son anticuerpos (IgG). Serían tan manejables como una actual gammaglobulina. Por otra parte, al no contener antígeno no hay peligro de infección, ni siquiera a grandes dosis. Los efectos secundarios, generalmente debidos a impurezas y moléculas extrañas también serían infrecuentes.

Uno de los problemas de las vacunas actuales es que algunas provocan una escasa respuesta. Puede deberse a la naturaleza polisacárida del antígeno, como es el caso del neumococo y meningococo, o a la inmadurez inmunológica del recién nacido y del lactante pequeño, como ocurre con la vacuna del sarampión. Stein y Sonders-

tron (8) obtuvieron en ratones recién nacidos una efectiva protección frente a *E. coli* con antiidiotipos Ab₂ y Macnamara y col. (9) la consiguieron en ratones adultos frente a neumococo (10).

La mayoría de los experimentos positivos con vacunas antiidiotípicas se hicieron en roedores, pero son muy esperanzadores los ya conseguidos para el virus B de la hepatitis en chimpancés (11), que tiene una respuesta inmunológica muy similar a la del hombre (Tabla III).

Cuando se inyecta toxoide tetánico a un individuo sano, aparecen Ab₂ contra anticuerpos antitetánicos alrededor de las 2-3 semanas, con un pico máximo a las 6-8 semanas y continúan detectables a los 3-4 meses (12). Al mismo tiempo aparecen también linfocitos, preferentemente B,

que llevan en su superficie similares Ab₂. Con mitógeno pokeweed se induce la producción *in vitro* de Ab₂ en estas células, pero esta síntesis se frena si se añaden al cultivo estos Ab₂, lo que sugiere su participación en la regulación normal de la síntesis de anticuerpos (12).

INMUNOESTIMULANTES

Incrementar la respuesta inmunitaria es un intento tan antiguo como la propia inmunología. En la experimentación animal se hace clásicamente con el coadyuvante de Freud. En el caso de las vacunas humanas con escasa inmunogenicidad se intentó mejorar la respuesta copulando el antígeno con otra molécula. Con este sistema se lograron mejoras importantes, a

TABLA III. VACUNAS ANTIIDIOTÍPICAS ENSAYADAS HASTA 1988

GERMEN	IdI/IdX	ANTICUERPO	RESULTADO*
Herpes I	IdI	?	Inducción de H. T. en ratones.
Herpes II	IdI	?	Aumento de la patogenidad
Hepatitis B	IdX	Ab2-β	Inmunidad en chimpancees
Polio II	IdX	Ab2-β	Inducción de Ab1 neutralizantes
V. rabia	IdI/IdX	Ab2-ψ	Inducción de Ab1 neutralizantes
Reovirus 3	IdX	Ab2-β	Inducción de Ab1 neutralizantes Inducción de inmunidad T Prevención de la infectividad
V. sendai	IdX	?	Inducción de protección Inducción de Ab1 neutralizantes
Listeria	Recept-T	?	Protección inmunitaria
B. de Koch	?	Ab2-β	Estimulación linfocitos humanos
<i>E. coli</i>	IdX	Ab2-ψ	Protección neonatal
<i>Str. neumoniae</i>	IdX	Ab2-ψ	Inducción de protección
Schistosoma	?	Ab2-β	Inducción de protección
Trypanosoma	IdX	Ab2-ψ	Inducción de protección HLA idénticos

(*) Resultados en ratas o ratones, salvo indicación contraria Modificada de J. Hiernaux (7).

pesar de la inespecificidad y aleatoriedad del intento. Las más recientes se refieren especialmente a la vacuna frente a *Haemophilus influenzae*, muy poco inmunógena especialmente para los lactantes. Tanto la asociación a toxoide tetánico como a toxoide diftérico parecen ser satisfactorios. Son peores los resultados conseguidos con el meningococo (13, 14).

Como se comentó más arriba, los anticuerpos antiidiotipo ($Ab_{2-\alpha}$ y $Ab_{2-\gamma}$) pueden comportarse como inmunostimulantes, aumentando las tasas de anticuerpos formados. Sería un sistema

más específico que los habituales inmunostimulantes, pero todavía imperfectamente manejable. Además, por otra parte pueden inducir la activación de células silentes, que hasta entonces no fabricaban anticuerpos. El riesgo es que en determinadas cantidades y condiciones pueden producir el efecto contrario e indeseado: frenar la respuesta.

Todavía es pronto para obtener resultados definitivos con los anticuerpos idiotípicos, pero el camino parece sumamente esperanzador.

BIBLIOGRAFÍA

1. JERNE, N. K.: *Towards a network theory of the immune system*. Ann Inst Pasteur Immunol, 1974; 125C: 373-389.
2. MALE, D.; CHAMPION, B.; COOKE, A.: *Idiotypic networks*. En *Advanced Immunology*. Lippincott Co. Filadelfia 1987; pp. 13.1-13.11.
3. ROHT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D.: *Regulación de la respuesta inmunitaria*. En *Inmunología*. MEDSI, Barcelona 1986; pp. 10.1-10.12.
4. BURDETTE, S.; SCHWARTZ, R. S.: *Idiotypes and idiotypic networks*. N. Engl. J. Méd. 1987; 317: 219-224.
5. BONA, C.; HEBER-KATZ, H.; PAUL, W. E.: *Idiotypic-anti-idiotypic regulation. I. Immunization with a levan-binding myeloma protein leads to the appearance of autoanti-(anti-Id) antibodies and to activation of silent clones*. J. Exp. Méd. 1981; 153: 951-967.
6. ORTIZ MASLORENS, F.: *Las nuevas vacunas*. Rev. Clín. Esp. 1987; 180: 63-65.
7. HIERNAUX, J. R.: *Idiotypic vaccines and infectious diseases*. Infect Immunity 1988; 56: 1.407-1.413.
8. STEIN, K. E.; SONDERSTROM, T.: *Neonatal administration of idiotype or anti-idiotypic primes for protection against Escherichia coli K 13 infection in mice*. J. Exp. Méd. 1984; 160: 1.001-1.011.
9. MCNAMARA, M. K.; WARD, R. E.; KOHLER, H.: *Monoclonal idiotype vaccine against Streptococcus pneumoniae infection*. Science 1984; 226: 1.325-1.326.
10. HIERNAUX, J.; BONA, C.; BAKER, P. J.: *Neonatal treatment with low doses of antiidiotypic antibody leads to the expression of a silent clone*. J. Exp. Méd. 1981; 153: 1.004-1.008.
11. KENEDY, R. C.; EICHBERG, J. E.; LANDFORD, R. E.; DREESMAN, G. R.: *Anti-idiotypic vaccine for the type B viral hepatitis in chimpanzees*. Science 1986; 232: 220-223.
12. GEHA, R. S.: *Presence of circulating anti-idiotypic-bearing cells after booster immunization with tetanus toxoid (TT) and inhibition of anti-TT antibody synthesis by auto-anti-idiotypic antibody*. J. Immunol. 1983; 130: 1.634-1.639.
13. WEINBERG, G. A.; GRANOFF, D. M.: *Polysaccharide-protein conjugate vaccines for the prevention of Haemophilus influenzae type b disease*. J. Pediatr. 1988; 13: 621-631.
14. CLAESON, B. A.; SCHNEERSON, R.; ROBBINS, J. B.; JOHANSSON, J.; LAGERGARD, T.; TARANGER, J.; BRYLA, D.; LEVI, L.; CRAMTON, T.; TROLLEFORS, B.: *Protective levels of serum antibodies stimulated in infants by two injections of Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate*. J. Pediatr. 1989; 114: 97-100.