

ANALES
DE LA
SOCIEDAD CIENTÍFICA
ARGENTINA

AÑO 2021 - VOLUMEN 271 - N° 2 - 2021

Indizada en Biodiversity Heritage Library, Smithsonian Institute (USA),
en el Natural History Museum Library (UK) y en la
Ernst Mayr Library de Harvard University (USA)



Avenida Santa Fe 1145 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel 4816-4745/5406 - E-mail: sociedad@cientifica.org.ar - www.cientifica.org.ar

EXPRESIDENTES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

1872-1874 Ing Luis A Huergo	1911-1912 Ing Vicente Castro
1874-1875 Dr Juan J I Kyle	1912-1913 Gral Dr Agustín Álvarez
1875-1877 Ing Pedro Pico	1913-1914 Ing Santiago E Barabino
1877-1878 Ing Guillermo White	1914-1915 Dr Francisco P Lavalle
1878-1879 Ing Luis A Huergo	1915-1917 Ing Nicolás Besio Moreno
1879-1880 Dr Valentín Balbín	1917-1919 Dr Carlos María Morales
1880-1881 Dr Carlos Berg	1919-1923 Ing Santiago E Barabino
1881-1882 Ing Luis A Huergo	1923-1927 Ing Eduardo Huergo
1882-1883 Dr Carlos Berg	1927-1929 Ing Nicolás Besio Moreno
1883-1885 Ing Guillermo White	1929-1933 Dr Nicolás Lozano
1885-1886 Ing Luis A Viglione	1933-1937 Ing Nicolás Besio Moreno
1886-1887 Dr Estanislao Zeballos	1937-1943 Ing Jorge W Dobranich
1887-1889 Dr Valentín Balbín	1943-1946 Dr Gonzalo Bosch
1889-1891 Dr Carlos Maria Morales	1946-1949 Ing José M Paez
1891-1892 Ing Eduardo Aguirre	1949-1951 Ing Dr Eduardo María Huergo
1892-1893 Dr Juan J I Kyle	1951-1956 Dr Abel Sánchez Díaz
1893-1894 Ing Carlos Bunge	1956-1959 Dr Eduardo Braun Menéndez
1894-1895 Ing Miguel Iturbe	1959-1962 Ing Pedro Longhiini
1895-1896 Dr Carlos Maria Morales	1962-1964 Dr Pablo Negroni
1896-1897 Dr Ángel Gallardo	1964-1970 Ing José S Gandolfo
1897-1898 Ing Domingo Nocetti	1970-1976 Cap de Navío Emilio L Díaz
1898-1900 Ing Marcial R Candiotti	1976-1988 Ing Agr Eduardo Pous Peña
1900-1901 Dr Manuel B Bahía	1988-1989 Ing Augusto L Bacqué
1901-1902 Dr Carlos Maria Morales	1989-1992 Ing Lucio R Ballester
1902-1903 Ing Carlos Echagüe	1993-1999 Dr Arturo Otaño Sahores
1903-1904 Ing Emilio Palacio	1999-2001 Dr Andrés O M Stoppani
1904-1906 Dr Carlos Maria Morales	2001-2005 Dr Alfredo G Kohn Loncarica
1906-1908 Ing Gral Arturo M Lugones	2005-2009 Dr Jorge R A Vanossi
1908-1909 Ing Otto Krause	2009-2013 Dr Ángel Alonso
1909-1910 Ing Vicente Castro	2013-2017 Dr Eduardo A Castro
1910-1911 Dr Francisco P Moreno	2017-2021 Dr Ángel Alonso

FRANCISCO P. MORENO
Explorador, científico autodidacta, educador, filántropo

José Sellés-Martínez

Dpto. de Ciencias Geológicas, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.

Pabellón 2, Ciudad Universitaria, 1428, Buenos Aires, Argentina

pepe@gl.fcen.uba.ar

RESUMEN

Francisco Pascasio Moreno (1852-1919) nació en Buenos Aires en el seno de una familia de posición económica acomodada y de gran vinculación social. De niño asistió a los mejores colegios de Buenos Aires en ese momento y se crió en un ambiente político y cultural que creía y trabajaba con igual firmeza en la promoción de la educación popular. Si bien no concurre a la Universidad, desde adolescente se concentra en el estudio de las ciencias naturales y le apasionan los viajes de investigación. Se destaca luego como fundador del Museo de la Plata, al que imprime una dinámica que en poco tiempo lleva al reconocimiento mundial de la institución. Si bien a nivel popular se lo identifica con su labor de perito (se lo conoce como “el perito Moreno”) su labor en pro de la educación y la buena alimentación temprana de los niños merece un reconocimiento similar que, lamentablemente, no ha tenido aún. En sus últimos años consume toda su fortuna en la creación y mantenimiento de instituciones escolares para niños pobres, como las guarderías infantiles y los comedores escolares, que fueron líderes en el país y, como funcionario público y legislador, propuso leyes como la denominada “de la copa de leche” que no ha perdido vigencia. Participó también activamente en la creación del movimiento scout en la Argentina y propuso la de creación de un servicio nacional de investigaciones científicas que no tuvo éxito. Murió pobre y endeudado y fue enterrado sin ningún tipo de reconocimiento oficial a todo lo hecho en servicio del país que tanto amó. Lo rodearon sí, el amor de sus familiares y amigos, los niños de sus escuelas y los boy-scouts.

ABSTRACT

Francisco Pascasio Moreno (1852-1919) was born in Buenos Aires into a family with a well-off economic position and great social ties. As a child he attended the best schools in Buenos Aires at the time and grew up in a political and cultural environment that firmly believed in, and worked with equal strength in promoting popular education. Although he did not attend the University, since he was a teenager concentrates on the study of natural sciences and was passionate about research expeditions. As an adult, he stands out as the founder of the Museo de la Plata, to which he gave an impulse that in a short time lead to the worldwide recognition of the institution. Although at the popular level he is identified with his role as an expert in the borders conflict with Chile (he is known as “Moreno the expert”), his work in favor of education and good early nutrition for children deserves similar recognition that, unfortunately, has not yet received. In his last years, he consumes all his fortune in the creation and maintenance of schools for poor children; institutions such as his nurseries and school canteens have been leaders in the country. He also actively participated in the creation of the scout movement in Argentina and, as a public official and legislator, proposed laws such as the so-called “cup of milk” that has not lost force a century later or the creation of a national scientific research service that does not succeeded. He died poor and in debt and was buried without any official recognition of everything done in the service of the country that he loved so much. But the love of his family, friends, the pupils of his schools and the boy scouts were present to say him the last goodbye.

Palabras clave

F. P. Moreno - Educación Pública - Ciencias Naturales - Filantropía

Keywords

F. P. Moreno - Public Education - Natural Sciences - Philanthropy

INTRODUCCIÓN

Nadie es quién es sólo por su ADN, por casualidad o porque sí. A sus circunstancias biológicas se unen el contexto familiar y social, la educación recibida y el momento histórico que le toca vivir. Francisco Pascasio Moreno fue un hombre de su época, que compartió el proyecto de Nación Argentina de la generación del '80 y que creía firmemente en el poder constructivo de la Ciencia y de la Educación y en la necesidad de crear instituciones que garantizaran, por parte del Estado, la calidad de la investigación y de la enseñanza. Su mérito principal está en la altura a la que colocó sus ideales y el haber permanecido fiel a ellos a pesar de las circunstancias, aún contra sus propios intereses.

Nació en la ciudad de Buenos Aires el mismo día en que se firma el Tratado de San Nicolás, el 31 de Mayo de 1852. Era el segundo hijo de cinco, le precedió Juana y le siguieron Josué, Eduardo y Maruja. Sus padres, Francisco Facundo Moreno y Juana Thwaites, que habían regresado a Buenos Aires desde Montevideo luego del derrocamiento de Rosas, estaban muy vinculados a la alta sociedad de la época y la casa familiar era asiduamente visitada por personajes de la política, la economía y la cultura, destacándose nombres como Bartolomé Mitre, Domingo F. Sarmiento, Germán Burmeister y Juan María Gutiérrez entre otros.

El despertar de una vocación

En 1863, a la edad de 11 años, ingresa en el Colegio San José, creado por los padres Bayoneses muy poco antes, en 1858. Su padre elige esta institución, de vanguardia para la época, porque incorpora a la enseñanza intensiva y al culto cristiano la práctica del deporte. El Colegio San José es el primer instituto privado incorporado a la enseñanza obligatoria (1880) y sirvió a B. Mitre como modelo para re-organizar el Colegio Nacional de Buenos Aires. En su búsqueda de la excelencia educativa, tres años después su padre lo traslada al Colegio de Catedral al Norte, primer edificio construido ex-profeso como escuela pública (en el marco de la ley aprobada en el año 1858 que instaura un fondo para la construcción de escuelas bajo el sistema de financiamiento conjunto entre el Estado y los vecinos, aportando un 50% cada parte). En 1859 se forma la comisión de vecinos de Catedral al Norte, siendo sus miembros personas de posición económica encumbrada (Felipe Llavallol, entonces presidente del Senado, Joaquín Cazón, Pastor Obligado, Francisco Chas, Manuel Guerrico, etc.). En abril la comisión ya ha comprado el terreno e informa que ha reunido 160.000 pesos. El 27 de mayo se coloca la piedra fundamental. El proyecto es del arquitecto D.M. Barabino y ha sido previamente aprobado por Sarmiento y Alsina. Se inaugura en 1860 con un acto en el que están presentes el Presidente Santiago Derqui, el Ministro de Gobierno Domingo F. Sarmiento, el Gobernador de Entre Ríos, Justo José de Urquiza y Bartolomé Mitre.

Sarmiento ha intervenido en forma directa en lo arquitectónico y en su organización y ha convocado para su dirección a Hilarión María Moreno, quien regresa de Chile, donde había emigrado por cuestiones políticas, para asumir el cargo. Este establecimiento, denominado actualmente "*Juan Manuel Estrada*" (Escuela N° 1, Distrito Escolar 1° Catedral al Norte) aún existe como institución educativa en el mismo predio de Reconquista 461. Aunque el edificio ya no es el inicial (fue demolido en 1927) la fachada reproduce la original. Sirvan estas digresiones al tema principal para poner de relieve cuál era el valor que su padre y las amistades que le rodeaban asignaban a la educación y como esta valoración quedó impresa en el futuro Perito.

Moreno (apodado *Pancho* en el entorno familiar) y sus hermanos Josué y Eduardo eran ávidos coleccionistas de diversos objetos (piedras, fósiles, estampillas...). Incentivados por su padre organizan sus colecciones y arman un pequeño museo que organizan

prolijamente, llevando incluso un catálogo que es escrito por Josué, que era el que tenía la mejor letra. En 1867, Germán Burmeister, a la sazón Director del Museo de Ciencias Naturales (ubicado entonces en Perú 222, en la Manzana de las Luces), visita el museo que los hermanos Moreno habían montado en el mirador de la casa y descubre en la colección un fósil hallado por Pancho que aún no había sido nominado científicamente, al que bautiza *Dasytus Moreni* en homenaje al joven coleccionista.

En 1867 la epidemia de cólera asesta un duro golpe a la familia, su madre se contagia y fallece al poco tiempo. Dos años después, en 1871, cuando la epidemia de fiebre amarilla asola la ciudad, su padre se traslada con sus hijos a las vecindades de Chascomús, para ponerlos a salvo de la epidemia. Moreno no pierde allí el tiempo, explora el terreno, desentierra y colecciona. Como resultado de ello regresa a Buenos Aires con más de 40 cajones de materiales coleccionados...

Como regalo paterno, al cumplir 20 años, recibe un galpón especial para guardar y exhibir su colección en la quinta "El Edén de San Cristóbal" que la familia poseía en el barrio de Parque de los Patricios (Figura 1). En ese lugar (que inicialmente se extendía entre las actuales Caseros, Deán Funes, Brasil y Catamarca) se levanta hoy el Instituto Bernasconi y existe aún un aguaribay que, según la tradición, fuera plantado por Moreno.



Figura 1: Galpón regalado a Moreno por su padre en 1872 para que instalara allí su museo http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/47174/Documento_completo.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

Un joven con vocación científica

En 1872, con 20 años de edad participa en la fundación de la Sociedad Científica Argentina, institución que le ayudará luego a financiar parte de sus expediciones y en la que tendrá una activa participación. Al año siguiente es designado miembro de la Academia de Ciencias Exactas de Córdoba y en ese mismo año cumple su sueño de realizar una expedición a la Patagonia. Va a Carmen de Patagones, donde recoge piezas arqueológicas, fósiles y cráneos de esqueletos indígenas. Al año siguiente publica un informe sobre estos materiales en la *Revue d'Anthropologie* que se edita en París (tomo II, 1874, págs. 72-90). En la Miscelánea (págs. 375/6 de la misma obra) se incluye un elogioso comentario sobre él y su "Museo Moreno".

En 1875 realiza su segunda expedición a la Patagonia. El 20 de octubre de ese mismo año Bartolomé Mitre le dirige una carta al chileno Diego Barros Arana, en la que dice textualmente en referencia a Moreno: *"Muy joven aún, se ha hecho conocer ya en Europa por un trabajo suyo publicado en la Revue d'Anthropologie de Broca sobre cementerios prehistóricos de la Patagonia, que ha estudiado por sí mismo. En el Boletín de Ciencias Exactas de Córdoba ha publicado otro trabajo sobre las antigüedades de los indios en la provincia de Buenos Aires. Ambos son completamente originales y suministran nuevas luces. Pero su obra mejor es un museo antropológico, arqueológico y paleontológico que ha formado en su casa con objetos reunidos por él, entre los cuales se cuentan más de 400 cráneos de razas aborígenes, que es, sin duda, la colección craneológica americana más completa que existe. Es inteligente, instruido, posee una vasta biblioteca americana; sobre todo, la pasión de los viajes y el coraje de afrontar todos los peligros y fatigas para explorar regiones desconocidas, estudiando el terreno geológicamente y recogiendo objetos de historia natural. Su nombre es Francisco P. Moreno."* Curiosidades de la vida, Moreno se enfrentará luego a Barros Arana cuando se dirima la cuestión de límites con Chile.

El 22 de enero de 1876 llega al Lago Nahuel Huapi, donde hace flamear por primera vez la bandera nacional. Regresa a Buenos Aires y en octubre comienza una nueva expedición, que describirá luego en su libro *Viaje a la Patagonia Austral*. Sus actividades dan vértigo, sobre todo si se tiene en cuenta lo que significaba organizar un viaje y llegar a la Patagonia en esa época. El 16 de febrero de 1877 efectúa la primera navegación y bautiza al lago Argentino. Luego descubre y bautiza el lago San Martín. De regreso en Buenos Aires dona sus colecciones para formar el Museo Antropológico y Arqueológico de la provincia de Buenos Aires (la ciudad aún no había sido designada capital, lo que ocurrió poco después, en 1880). Este museo funcionó en los altos del Teatro Colón (ubicación antigua, en lo que es hoy el Banco de la Nación Argentina frente a la Plaza de Mayo).

En 1879, nuevamente en la Patagonia, descubre y bautiza el lago "José María Gutiérrez" y en el bienio siguiente viaja a Europa, donde recibe la Medalla de Oro de la Sociedad Geográfica de París. De regreso en Buenos Aires eleva el proyecto de creación de un Museo General en la ciudad de Buenos Aires. No tiene respuesta. El año 1882 lo encuentra nuevamente viajando por las provincias de Cuyo y por Chile.

Fundación del Museo de La Plata

En 1884 las autoridades de la Provincia deciden emplazar el Museo propuesto por Moreno en la ciudad de La Plata, fundada por Dardo Rocha dos años antes para capital de la Provincia de Buenos Aires, y lo ponen al frente del proyecto, al que dedicará gran parte de su esfuerzo y capital personal en los años siguientes. Moreno mismo dirige la construcción del edificio y el montaje de las salas. Instala allí sus colecciones, gran parte de las cuales son trasladadas desde el Museo Antropológico y Arqueológico, y realiza también una donación de 2.000 libros de su biblioteca para iniciar la del museo. En este ínterin contrae enlace con María Ana Varela Wright, nieta de Florencio Varela, con quién tendrá seis hijos. El edificio fue terminado y abierto al público, con todas sus colecciones montadas, el 19 de noviembre de 1888, cuatro años después de iniciadas las obras. Debe destacarse que en los 20 años en que Moreno se desempeñó como Director del Museo (1884-1905), éste alcanzó proyección nacional e internacional. La institución realizaba sus propias campañas exploratorias y sus propias publicaciones (*Anales del Museo de la Plata* y *Revista del Museo de La Plata*). Debe destacarse que el taller de diseño e impresión había sido financiado por el propio Moreno. Como consecuencia de la incorporación del Museo a la Universidad de La Plata, medida con la que Moreno no estaba de acuerdo, renuncia en 1906 al cargo de director.

El “Perito” por antonomasia

Como consecuencia de la experiencia acumulada en sus expediciones se lo designa perito representante de la Argentina en el conflicto de límites con Chile y, entre 1896 y 1902, realiza numerosos viajes y trabajos de relevamiento (Figura 2). Su forma de conducir el problema y su habilidad para gestionar la información de modo que beneficie a su país serán alabados por los árbitros ingleses. En el año 1899 expone su colección de fotos de la Patagonia y brinda dos conferencias en la Royal Geographical Society de Londres, siendo presentado en esa ocasión por el hijo de Charles Darwin. Es nombrado Miembro Correspondiente de la misma y también de las Academias de Ciencias de Francia e Italia.

En el año 1903, el 6 de noviembre, dona “tres leguas cuadradas en la región situada en el límite de los territorios de Neuquén y Río Negro, en el extremo Oeste del Fjord principal del lago Nahuel Huapi, con el fin de que sea conservado como parque natural”. Dos años después, cuando el Ministerio de Agricultura, dado su conocimiento personal de la Patagonia, le encomienda estudiar la provisión de agua potable para Comodoro Rivadavia, Moreno expresa: “Agua no encontrarán, pero sí petróleo, por la constitución geológica del suelo”, expresión que poco tiempo después se verá confirmada por el descubrimiento realizado en 1907 por la comisión de la Dirección Nacional de Geología y Minas.



Figura 2. Caricatura de Francisco P. Moreno como perito en la cuestión limítrofe (caricatura de Cao, publicada en Caras y Caretas N° 178, 1º de Marzo de 1902, dominio público).

Sus contribuciones a la ciencia

Moreno fue Doctor *Honoris Causa* de la Universidad de Córdoba y recibió medallas de las instituciones científicas y gobiernos de diversos países (Estrella Polar de Suecia, Cruz Olaf de Noruega, medalla Jorge IV de la Real Sociedad Geográfica de Londres, Columbus Gold Medal de la American Geographical Society, medalla de oro de la Sociedad de Geografía de París, medalla Crevaux de la Sociedad de Geografía Comercial de París, Palmas de la Academia de Francia) y fue miembro corresponsal de más de un centenar de instituciones científicas del mundo. Pero debe reconocerse que, más allá de sus prometedores inicios juveniles, las contribuciones científicas de Moreno, si entendemos por tales los trabajos publicados y las ideas originales, no estuvieron a la altura de otros naturalistas de su época con los que tuvo trato frecuente. Es así que, en palabras de Ricardi (2009) “... En los relatos de estas exploraciones, efectuados por Moreno, las observaciones científicas, de índole geológica, antropológica, zoológica y botánica, suelen ser mayormente anecdóticas y/o confirmatorias de conclusiones de otros naturalistas, tales como d’Orbigny, Darwin, Bravard, Burmeister, Agassiz y Strobel, las que en su casi totalidad han sido superadas por el natural avance del conocimiento.”.

Sus principales publicaciones se concentran en los años de su juventud, como resultado de sus expediciones a la Patagonia, siendo algunas de ellas:

- Apuntes sobre las tierras patagónicas (1873)
- Noticias de Patagonia (1876)
- Viaje a la Patagonia Septentrional (1876).
- Viaje a la Patagonia Austral (1876-1877).
- El estudio del hombre Sudamericano (1878)
- Notas preliminares sobre una excursión a los territorios de Neuquén, Río Negro, Chubut y Santa Cruz, Frontera Chileno-Argentina (1902)

Sin embargo, el que no se convirtiera él mismo en prestigioso científico no impidió que fuera un ferviente propulsor del desarrollo de la ciencia en la Argentina. Señala en 1896 que el país *“carece en general de una base definida, en el conocimiento de la geografía, geología y meteorología, de la fauna y flora, y como trabajamos teniendo por finalidad el que este conocimiento se adquiriera lo antes posible, no cejaremos en nuestros esfuerzos”*. Luego de su renuncia a la dirección del Museo, dirige la Oficina del Mapa Topográfico y Geológico de la Provincia, cargo que ocupa hasta 1910. Riccardi (1919) en su completísima obra sobre Moreno destaca los agradecimientos recibidos por la iniciativa de éste en la preparación del rescate de los miembros de la expedición Nordenskjold, luego del naufragio del *Antartic*. En esta expedición participaba José María Sobral, quién sería luego el primer geólogo argentino.

Como diputado al Congreso Nacional concibió un Servicio Científico Nacional, el que una vez establecido y desarrollado en la forma que lo planeaba *“colocaría a la República Argentina, según Moreno, entre las principales naciones en materia de desenvolvimiento e investigación, contribuyendo al mismo tiempo a fortalecerla a través de su desarrollo y de sus recursos naturales.”* Este proyecto, que no llegó a concretarse, podría considerarse un antecedente de la creación de lo que hoy es el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Técnicas. En el año 1909 propone la realización de un Congreso Científico Internacional con motivo de la celebración del Centenario de la Revolución de Mayo, cuya organización estará a cargo de la Sociedad Científica Argentina y que se desarrollará con singular éxito académico.

Sus contribuciones al conocimiento geográfico y geológico del país, realizadas en sus expediciones y en su desempeño como perito en la cuestión de límites con Chile, y su tarea como activo propulsor de la labor de otros científicos que lo acompañaron o que estudiaron los materiales por él recogidos, posiblemente no hayan sido aun suficientemente valoradas, o por lo menos suficientemente reconocidas. Sin embargo, su mayor contribución a la ciencia argentina es su tarea como fundador y primer Director del Museo de La Plata, institución que desea convertir en el equivalente argentino de la Smithsonian Institution de los Estados Unidos. Su labor es sobresaliente en tanto y en cuanto lo organiza de manera sólida y moderna, dándole el empuje inicial necesario para que, muy rápidamente, se convierta en una de las instituciones señeras en la investigación de la Argentina. ¿No es esto mérito suficiente para que la ciencia argentina lo recuerde con admiración y agradecimiento?

Moreno filántropo y educador

Es esta una faceta muy poco conocida y que ocupa con mucha intensidad los últimos años de vida de Moreno. En el año 1904 crea los comedores escolares para los niños vecinos a su quinta de Parque Patricios y, para hacer frente a los gastos que eso le demandaba, vendió los derechos sobre las tierras que el Gobierno argentino le había otorgado en la Patagonia como reconocimiento por su trabajo como perito de límites. En los años siguientes realiza otras obras de beneficencia, continuando con los comedores escolares y crea las Escuelas Patrias (que luego pasarían a la órbita del Patronato de la Infancia). Dice Moreno: “*si el Estado obliga al niño a concurrir a la escuela, el niño tiene derecho a que el Estado lo alimente cuando sus padres no están en condiciones de hacerlo. Alimentar a todo niño que sufra de hambre es, sin duda, un deber ineludible de la Nación, pues si no ha alcanzado la edad escolar, requiere ser alimentado para que la alcance*”. Crea también las “Cantinas maternas”, las primeras guarderías infantiles de la Argentina. Se desempeñó como Vice-presidente del Consejo Nacional de Educación, cargo desde el cual realizó importantes mejoras en las escuelas públicas. Es el impulsor de la entrega del pan y el vaso de leche a los niños que asisten a las escuelas públicas. Promueve también la creación de las escuelas nocturnas para mayores de 14 años, en las cuales deberían recibir formación que les permitiera mejorar sus capacidades y progresar en su trabajo.

Son suyas frases como “*La fuerza y la grandeza del mañana de la Patria dependen de la escuela de hoy*”, cuya certeza ha confirmado la historia contemporánea de nuestro país, y “*Un niño abandonado es un delito de todos nosotros*”, que aún no se ha hecho suficientemente carne en nuestra sociedad. Decía lo que pensaba y, cuando lo escribía, su letra y su firma, de trazo fácilmente legible pero no desprovista de estética, son claras como sus convicciones (Figura 3).

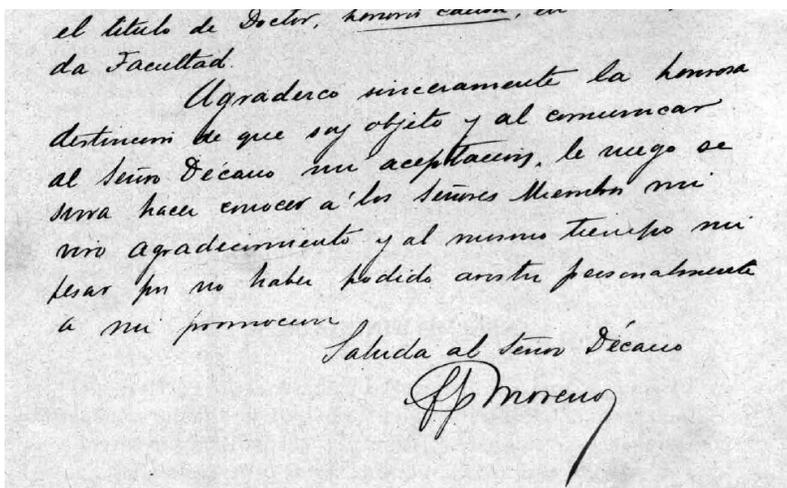


Figura 3: Fragmento de un documento y firma autógrafa de Francisco P. Moreno (Reproducido en Riccardi, 2019, pág. 25)

Su vínculo con la Asociación Cristiana de Jóvenes y el movimiento scout en la Argentina

Probablemente como consecuencia de sus lazos familiares con la comunidad británica, Moreno tuvo una relación estrecha con la Asociación Cristiana de Jóvenes, institución con la que, inmediatamente después de su fundación en 1902, colabora financieramente, aportando con asiduidad considerables sumas de dinero. Participó en las Comisiones que juntaron fondos para la construcción y equipamiento del edificio que la institución poseyó en la Av. Paseo Colón 161 y para equipar el campo de deportes que la YMCA tenía en la manzana en la que hoy se levanta la Facultad de Ingeniería, en Independencia y Paseo Colón. Fue también uno de los impulsores de la Asociación Universitaria (una sección de la YMCA para universitarios) y entre 1909 y 1914 fue miembro de la Comisión Honoraria de la misma.

El movimiento scout surge en Inglaterra en 1907 a partir de la iniciativa del general británico R.S.S. Baden-Powell y se propaga muy velozmente por todo el mundo. En la Argentina, dónde la colectividad inglesa era grande y económicamente fuerte, se inicia inmediatamente después, en 1908, cuando inspirados por la lectura del libro recién publicado por Baden-Powell, A. F. Penny y A. Pearson crean las patrullas que sientan las bases de la creación del scoutismo en América del Sur. Las primeras actividades se realizaron en la casa de Daniel Inocencio Moreno Gowland (hermanastro del Perito Moreno) quien actúa como Maestro Scout. El 8 de abril de 1909 Baden Powell, ya casi finalizada una gira por América del Sur, dicta una Conferencia sobre el scoutismo en el salón de actos de la Asociación Cristiana de Jóvenes, en la sede de la calle Moreno 452. Apenas termina la disertación, el fundador de la YMCA de Argentina, Bertram A. Shuman, propone a los socios presentes realizar una reunión extraordinaria el día sábado 10 de abril para tratar como único tema del Orden del Día la formación de una *Comisión Promotora de la actividad scout en la Argentina*, la que se realiza, aprobándose el proyecto y constituyéndose la Comisión, que es presidida por J. Drysdale. Tiempo después, y habiéndose realizado ya el primer torneo scout, el 4 de Julio de 1912, tiene lugar en la quinta de la familia Moreno en Parque Patricios una reunión en la que se aprueba el proyecto de creación de la *Comisión Organizadora del Movimiento Scout en la Argentina*, que queda integrada por el propio Moreno como presidente y le acompañan, entre otros, el Gral. R. Fraga, el Sr. M. Drysdale; el Dr. M. Quiroga, el Gral. L. Dellepiane, el Sr. C. Onelli, el Gral. Pablo Richieri, el Arq. C. Thays y el Sr. R. D. Christian en carácter de Comisionado Nacional.

Algunos de los campamentos iniciales de los grupos scout dirigidos por Daniel Inocencio Moreno tuvieron como destino Gándara, muy probablemente a la estancia Vitel, en la vecindad de Chascomús, propiedad de familiares de Francisco P. Moreno por línea materna, la misma donde él había pasado el confinamiento durante la fiebre amarilla y había recogido aquellos más de 40 cajones de materiales para su museo mencionados al inicio de este artículo.

Pero su participación en el movimiento scout no es meramente organizativa, sino que se involucra personalmente en actividades y campamentos junto con los dirigentes

y los niños scouts. Es así que, por ejemplo, el 2 de febrero de 1913 se lo registra acompañando a un grupo de 23 scouts y 4 maestros scouts, quienes viajan a San Lorenzo para participar del centenario de la batalla homónima. En su biblioteca tenía numerosos libros de Baden Powell y otros autores vinculados a la educación de los jóvenes.

Fallecimiento y homenaje póstumo

Moreno fallece el 22 de Noviembre de 1919 en Buenos Aires, a los 67 años, en su casa. Cuando el empleado de la funeraria intenta retirar la bandera argentina que su hija ha colocado sobre el ataúd, aduciendo que no puede llevarla por cuanto Moreno no era militar, recibe esta reprimenda que debería estar escrita en bronce en todos los monumentos que lo honran: *‘Si hay alguna persona en el país que merece ser enterrada cubierta con la bandera argentina es este señor y ¡pobre del que se la saque!’*.

Es acompañado en su último viaje, por numerosas personalidades de la ciencia y la cultura, sus amigos y una delegación de las escuelas que fundara. Las instituciones científicas de todo el mundo se hacen eco y lamentan su fallecimiento. Inconcebiblemente no recibe ningún tipo de homenaje oficial ni del Gobierno ni del Congreso, del que había sido miembro. Al cumplirse un mes de su fallecimiento se realiza un acto en su homenaje, una fiesta infantil de la que participan los niños de las escuelas patrias. Al cumplirse el año, los Scouts le rinden homenaje colocando una placa de bronce en su tumba del cementerio de la Recoleta.

Sus obras filantrópicas lo han arruinado y muere dejando pocos bienes que serán rematados para pagar las deudas contraídas. Su quinta de Parque Patricios es adquirida por los encargados de cumplir el legado de Félix F. Bernasconi. En 1921 se coloca la piedra fundamental para construir allí el Instituto Bernasconi, que es inaugurado en 1929. El galpón que albergó su museo juvenil fue demolido, pero se conserva aún un aguaribay que habría sido plantado por él. No podría desearse mejor destino para el solar que acompañó la vida de Moreno que la construcción de una institución educativa de la relevancia que el Instituto Bernasconi supo adquirir.

Años después, en 1944, en ocasión de trasladarse sus restos a la Patagonia, el Presidente D. M. Ramírez firma un decreto en cuyos considerandos se realiza una breve síntesis de su labor y se establece que se le rindan honores de Ministro Plenipotenciario. Pero es quizás el hecho de que lleve su nombre el más singular de los glaciares de la Patagonia la más acertada de las acciones en su honor ¿Qué mejor homenaje a la grandeza de un hombre que la grandeza de la naturaleza a la que tanto amó?

Agradecimientos

Este trabajo ha sido redactado en base a la lectura de las obras de Artayeta (1945) y Riccardi (2009, 2017, 2019). En razón de que no se trata de una investigación científica

y para facilitar su lectura, no se han incluido citas a lo largo del texto, pero sepa el lector que el mismo es el producto de la consulta a los trabajos mencionados. El autor agradece también Sr. Daniel La Moglie por la información facilitada con respecto a las relaciones entre Moreno, la Asociación Cristiana de Jóvenes y el movimiento scout en Argentina.

Referencias

1. Artayeta, E. A.: Biografía del perito Moreno. Anales del Museo de la Patagonia "Francisco P. Moreno", 1945. Accesible en <http://www.fundacionmuseo.org.ar/articulosfundacion/biografia-del-perito-dr-francisco-pascasio-moreno/>
2. Riccardi, A. C.: F. P. Moreno y su contribución a la educación y a la ciencia. Anales de la Academia Nacional de Ciencias, 2009; XLIII (1-2): 99-123. Accesible en <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/59800>
3. Riccardi, A. C.: Semblanza de Francisco Pascasio Moreno. Revista Museo, 2017; 29: 13-22. Accesible en http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/64281/Documento_completo_.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
4. Riccardi, A. C.: Ideario de Francisco P. Moreno. Colección de Idearios Argentinos 5. Fundación Museo de la Plata-Grupo Petersen, 2019. Accesible en <http://www.acaedu.edu.ar/BibliotecaDigital/LibrosBD/pdf/IdearioFranciscoMoreno.pdf>



EL CASO MAJORANA

Lic. José María Lentino
Sociedad Científica Argentina.

“Ettore era uno de ellos...”¹ Estas palabras, dichas por Fermi² con absoluta y serena convicción, tuvieron, seguramente, el toque de melancolía que evocan los hechos irreversibles, perdidos en los tiempos y las tragedias. Es seguro que Fermi percibía la indescifrable distancia que lo separaba de Majorana, no sólo por el hecho inevitable de que Majorana había desaparecido y quizás estaba muerto, sino principalmente por la propia certeza de no ser “uno de ellos...”. En aquella reunión con Cocconi³ en 1938

- 1 Ettore Majorana nacido el 5 de agosto de 1906 en Catania, Sicilia, resolvía, a la edad de cuatro años, complejos problemas matemáticos a velocidades increíbles. Fue un don que confundió y asombró a los que lo rodearon mientras siguió su instrucción. Al principio fue educado en casa y más tarde se le envió a una escuela jesuita en Roma, aunque completó la educación secundaria en el Liceo Torcuato Tasso antes de cumplir los 17 años. En el otoño de 1923 ingresó a la Escuela de Ingeniería de la Universidad de Roma, donde entre sus condiscípulos estaban su hermano mayor Luciano y Emilio Segrè. Fue este último quien persuadió a Majorana a dedicarse al estudio de la física. En 1928 fue transferido al Instituto de Física Teórica, entonces bajo la dirección de Enrico Fermi. Al año siguiente recibió su doctorado con mención honorífica, pero durante los siguientes cinco años trabajó con Fermi resolviendo problemas de física nuclear. Desapareció sin dejar rastros la noche del 25 de marzo de 1938, en un viaje entre Nápoles y Sicilia en el barco correo nocturno a Palermo. (www.geocities.com/Augusta/5130/majorana.htm)
- 2 Enrico Fermi Roma, 29 de septiembre de 1901 - Chicago, 28 de noviembre de 1954. Físico italiano conocido por el desarrollo del primer reactor nuclear y el desarrollo de la teoría cuántica. Premio Nobel en 1938.
- 3 Conversación con Giuseppe Cocconi (1938), citado en Leonardo Sciascia, “La Desaparición de Majorana”, Tusquest Editores, 2007, Barcelona. Pag. 106 y Salvatore Esposito, “Fleeting Genius”, Physics World, august 2006.

Fermi había dicho refiriéndose a los físicos que éstos se dividían, a grandes rasgos, en tres grupos (Fermi dice, textualmente, “dos o tres”, pero se verá, en el comentario que sigue, que es pertinente considerar tres). En primer lugar, incluía a investigadores, profesores, estudiosos que con dedicación y empeño contribuían al avance meticuloso de la Física. Luego, los hombres responsables de grandes descubrimientos y de contribuciones consideradas únicas y fundamentales para el desarrollo de la ciencia, entre ellos Planck, Dirac, Lorentz, Maxwell, Bohr, Heisenberg, Pauli, Schrödinger, de Broglie, él mismo (Fermi en realidad, no menciona a ninguno de ellos, tal vez para no tener que referirse a sí mismo, aunque llama la atención que en el último escalón, que ahora citamos, tampoco haya incluido al gran Einstein que, a pesar de su omisión, sin duda lo merecía). Por último, en el Parnaso inalcanzable de los Padres de la Física, ubica a genios como Galileo y Newton (y tal vez sería oportuno agregar a Arquímedes, Aristóteles, Pitágoras, Copérnico, Kepler y unos pocos más). Cada uno de ellos constituye, aun hoy, un pilar imprescindible para comprender la realidad básica de la naturaleza. La influencia de esos titanes es de tal magnitud que sin su presencia carecería de sentido el pensamiento humano que lucha por entender la esencia así como el significado final del mundo físico. “Pues bien -decía Fermi- Ettore era uno de ellos...Majorana tenía aquello que ningún otro en el mundo tenía”⁴

Fermi era uno de esos físicos que hicieron descubrimientos fundamentales para la física del siglo XX. No era un improvisado, sabía lo que decía y por qué lo decía; pero siendo notoriamente parco y reticente al hacer elogios, sorprenden sus famosos comentarios sobre el genial físico siciliano. Majorana fue un científico joven con una escasa producción publicada⁵, tan solo nueve artículos al momento de su desaparición. Modesto, extraño, hermético, ausente e impredecible. En una muy difundida anécdota, siendo discípulo de Fermi, se permitió juzgar los resultados de su maestro en mérito a la coincidencia con los que él había obtenido⁶. Si a pesar de todo eso y tal vez por

4 “Perché, vede, al mondo ci sono varie categorie di scienziati; gente di secondo e terzo rango, che fan del loro meglio ma non vanno molto lontano. C’è anche gente di primo rango, che arriva a scoperte di grande importanza, fondamentali per lo sviluppo della scienza. Ma poi ci sono i geni, come Galileo e Newton. Ebbene, Ettore era uno di quelli Majorana aveva quel che nessun altro al mondo ha”. E. Fermi (www.ettoremajorana.it/)

5 Aunque se conserva una importante cantidad de papeles no publicados, con ideas que aun deben ser analizadas

6 “Por entonces Fermi trabajaba en el modelo estadístico que luego se llamó “modelo de Thomas-Fermi”, y pronto empezó a hablar con Majorana de lo que investigaban en el Instituto; así, le expuso a grandes rasgos el modelo, y le mostró extractos de sus recientes trabajos sobre el tema, en particular la tabla de valores numéricos del llamado “potencial universal de Fermi”. Majorana escuchó con interés, pidió algunas aclaraciones y se fue sin decir lo que pensaba. Al día siguiente, a media mañana, volvió al Instituto, fue directamente al despacho de Fermi y le pidió a éste, sin más preámbulos, que le enseñara de nuevo la tabla que el día anterior había visto un momento. Cuando la tuvo en la mano, se sacó del bolsillo un papel con una tabla parecida, que él había calculado en su casa en aquellas veinticuatro horas, transformando, según recuerda Segré, la ecuación de segundo grado no lineal de Thomas-Fermi en una ecuación de Riccati, que luego había integrado numéricamente. Cotejó las dos tablas, y viendo que coincidían punto por punto, dijo que la de Fermi era correcta...’ No fue, pues, a comprobar si la tabla que él había calculado en aquellas veinticuatro horas (parte de las cuales las pasaría durmiendo) estaba bien, sino si lo

eso mismo Fermi lo incluía en el tercer grupo era porque percibía en la inteligencia prodigiosa de Majorana algo excepcional, insólito, casi sobrehumano. Cómo podría explicarse sino que Majorana concibiera antes que Werner Heisenberg⁷ la celebrada teoría del núcleo compuesto de protones y neutrones y se negara a publicarla no dándole importancia a su notable descubrimiento, como si esos hallazgos fueran para él cosas de todos los días que no merecieran especial importancia⁸.

No sólo ante Cocconi, Fermi usó términos inusuales para referirse a Majorana, también ante Bruno Pontecorvo⁹ se expresó con palabras desacostumbradas:¹⁰ “Si un problema ya había sido propuesto, ninguno en el mundo podía resolverlo mejor que Majorana”. El mismo Pontecorvo relata que Majorana: “...algún tiempo después de su ingreso al grupo de Fermi (siendo estudiante graduado, agregamos nosotros) ya poseía tal erudición y había alcanzado tal nivel de comprensión de la física que era capaz de hablar de igual a igual, con Fermi, acerca de los problemas de la ciencia de ese momento”. Continuaba diciendo Pontecorvo “...Fermi lo consideraba el mayor físico teórico de su época”.

En términos académicos, Majorana no tuvo tiempo de hacer mucho, dicho esto sin atender al contexto en el que realmente se debe comprender y examinar su vida y obra. En escasos cinco años de actividad (entre los 22 y los 27 años) escribió lo fundamental de sus teorías que fueron para la física como la trayectoria de un meteoro. Hizo poco en volumen pero sus descubrimientos son de tal profundidad e importancia que en la actualidad siguen influyendo entre los físicos teóricos del mundo y algunos de sus hallazgos recién hoy son realmente comprendidos y aprovechados¹¹

El 26 de marzo de 1938 en un viaje en barco, recorriendo el estrecho de Messina desde Nápoles a Palermo, Majorana desaparece en circunstancias que prefiguran un suicidio planificado (algunas cartas previas lo atestiguan). Posteriormente nadie vuelve a verlo. Varias teorías intentan explicar el misterio. Suicidio, como hemos dicho, pero también cambio de identidad y huida a otro país; asesinato político (aunque Majorana era apolítico), etc. Todas las pistas se desvanecen en ese misterioso viaje y poco se sabe de los motivos que hubiera tenido para cometer suicidio. La búsqueda posterior no

estaba la que Fermi había elaborado en quién sabe cuántos días” Relato de Amaldi citado por Leonardo Sciascia, *ibidem*. pags. 35 y sgte.

- 7 Werner Karl Heisenberg Wurzburgo, 5 de diciembre de 1901 – Munich 1 de febrero de 1976 Físico alemán, uno de los fundadores de la mecánica cuántica, descubridor del célebre Principio de Indeterminación. Premio Nobel de Física en 1932.
- 8 Leonardo Sciascia, *ibidem*. pags. 45 y sgte.
- 9 Bruno Pontecorvo Pisa, 1913 - Dubna, 1993) Físico italiano, pionero en el estudio de la física de los neutrinos y en sus implicaciones cosmológicas. Fue estudiante ayudante de Fermi en Roma.
- 10 Bruno Pontecorvo, “Fermi e la fisica Moderna”, Editori Reuniti, 1972, Roma y en *Physique 43, Proceeding International Conference on the History of Particle Physics, Julio 1982, Paris*. Citado por Erasmo Recami, “The Scientific Work of Ettore Majorana: An Introduction”, *Electronic Journal of Theoretical Physics, Volume 3, Issue 10, (May 2006)*
- 11 Ignazio Licata, “Majorana impact on contemporary physics”, *Electronic Journal of Theoretical Physics, Volume 3, Issue 10, (April 2006)*, (<http://www.ejtp.com/majorana.html>)

da ningún resultado y hasta Mussolini apremiado por la doliente madre de Majorana estampa en el expediente, de puño y letra: "Quiero que lo encuentren"¹²

Entre las hipótesis que se han ido desarrollando desde aquel trágico día de marzo, la más desconcertante es la propuesta por Leonardo Sciascia en su libro "La Desaparición de Majorana". En ese trabajo, el gran escritor siciliano, alude a la posibilidad de que Majorana haya intuido las consecuencias que los conocimientos alcanzados en física nuclear provocarían pocos años después. Ante la magnitud de esa revelación y conmocionado por el horror, decidió sustraerse a la posibilidad cierta de ser utilizado en algo que él consideraba un crimen, quitándose por ello la vida. En otras palabras, Majorana habría previsto la fabricación de la bomba atómica. Tal vez visualizando en grandes trazos los procedimientos tecnológicos necesarios mucho antes que los científicos e ingenieros del Proyecto Manhattan los llevaran a la práctica. Tal vez avizorando la horrenda factibilidad del proceso de desintegración en cadena de los átomos de uranio 235 (En 1938, no era un misterio la fisión del átomo y la inmensa energía liberada en ese proceso). Tal vez imaginando el procedimiento mecánico para lograr masa crítica un instante antes del estallido. Tal vez vislumbrando procesos viables de enriquecimiento del uranio 235. Tal vez reconociendo la indefensión de los científicos ante las coacciones que los poderes tiránicos podían ejercer sobre ellos. Si no era Mussolini iba ser Hitler, pero alguno de los dos iba a reclamar por la fuerza su participación en la fabricación de un artefacto nuclear. ¿Por qué no?. Su mente, que tantas veces se había anticipado a grandes descubrimientos luego publicados por otros, quizás haya previsto el destino militar del saber atómico alcanzado hasta ese momento. Buena parte de los científicos nucleares europeos huyeron pero Majorana no tenía razones para emigrar y probablemente no quisiera hacerlo. El no era acosado por motivos políticos o raciales, pero era bien conocida la magnitud de su genio científico de modo que, era poco menos que una certeza ser convocado para dirigir algún laboratorio en Italia o, peor aun, en Alemania.

La conjetura que hemos estado evaluando hasta aquí es puesta en entredicho por no pocos científicos e historiadores, pero aun así le asiste cierto grado de verosimilitud y vale la pena analizarla. ¿Qué podían hacer científicos de primera línea, como Majorana o Heisenberg, en un mundo masivamente lanzado a una confrontación bélica sin precedentes si, por una razón u otra, no querían abandonar sus patrias pero tampoco contribuir a la fabricación de armas de destrucción masiva? Tal vez Heisenberg y otros físicos alemanes hayan logrado detener el proyecto nuclear nazi "evitando descubrir" lo que seguramente sospechaban que existía. Situados en esta hipótesis, su famosa visita a Bohr en Copenhague¹³, en la que mostró desconocer aspectos fundamentales de ciertos procesos atómicos, pudo haber sido la mejor manera de hacerle saber a las potencias aliadas que, en la Alemania de 1940, "estaban lejos de saber lo necesario".

12 Leonardo Sciascia, *ibidem*. pag. 27

13 "Copenhague", una exitosa obra teatral de Michael Frayn especula acerca de los motivos de la misteriosa visita de Heisenberg a Bohr en 1941.

Sciacia opina que Bohr no entendió el sentido de esa visita¹⁴ y que lejos de comprender que Alemania no iba a fabricar la bomba pensó, por el contrario, que Heisenberg lo visitaba para sonsacarle la valiosa información que le faltaba. No cabe duda que los aliados no recibieron noticias tranquilizadoras de Bohr puesto que, hasta último momento, pensaron que Alemania también estaba en la búsqueda del arma atómica. La carta de Einstein a Roosevelt¹⁵ avala esta idea advirtiendo sobre el tremendo poder del átomo y la posibilidad de que las potencias del eje (Einstein pensaba especialmente en Alemania) lograran perfeccionar un ingenio nuclear. Es posible, aunque muy discutible, que haya sido sólo la voluntad de Heisenberg la que pudo evitar que Alemania lograra el arma atómica, pero el pobre Majorana sólo atinó a desaparecer, a apartarse físicamente de la tiranía fascista.

Presos en una tragedia indiferente a sus deseos, ni Majorana ni Heisenberg lograron detener, ni en sus patrias ni en el exterior, el proceso que terminaría con los bombardeos atómicos a Hiroshima y Nagasaki. Es más, sus países tuvieron suerte en ser derrotados antes del 6 de agosto de 1945 porque, de no ser así, son sus ciudades las que hubieran sido bombardeadas y destruidas. En otro curso de guerra tampoco hubieran detenido su desarrollo y utilización por parte del Eje. La mentalidad estratégica imperante en Alemania en esos años no anticipó una guerra de larga duración. Existen indicios que demuestran que, no sólo con respecto a las armas nucleares, sino también en lo relativo a la coherencia intercontinental y a los aviones jet, las previsiones alemanas no consideraban a esos ingenios como de valor táctico inmediato. La doctrina de la guerra relámpago (blitzkrieg) dominaba el pensamiento militar alemán y, ¿Por qué no?, su probada eficacia en los momentos iniciales de la guerra, salvó al mundo de algo mucho peor.

La conducción de la guerra por parte de Hitler fue finalmente desastrosa. Ni Inglaterra fue un hueso fácil de roer ni la URSS se desintegró en pedazos. La guerra relámpago y las victorias con ella alcanzadas no fueron suficientes. La imprevisión sumada a los continuos errores tácticos a partir de 1941 (ataque a la URSS) hizo inútil el intento de modificar la estrategia de guerra utilizada hasta ese momento. Era tarde, afortunadamente, para las armas estratégicas que le hubieran dado la victoria. Este hecho, simple y complejo a la vez, permitieron a los enemigos del nazismo librarse de un probable ataque, llevado a cabo, quizás,... ¡Con armas nucleares transportadas por misiles intercontinentales!. No era una posibilidad impensable: una mejor evaluación de las posibilidades del enemigo frente a las propias les hubiera persuadido a desarrollar con preferencia las armas estratégicas que, a la postre, han caracterizado

14 Leonardo Sciascia, *ib idem*, pags 63 y sgtes,

15 Escribía Einstein "Este nuevo fenómeno podría ser llevado a la construcción de bombas, y es concebible -pienso que inevitable- que pueden ser construidas bombas de un nuevo tipo extremadamente poderosas. Una sola bomba de ese tipo, llevada por un barco y explotada en un puerto, podría muy bien destruir el puerto por completo, conjuntamente con el territorio que lo rodea. Sin embargo, tales bombas podrían ser demasiado pesadas para ser transportadas por aire (sic)... Tengo entendido que Alemania actualmente ha detenido la venta de uranio de las minas de Checoslovaquia, las cuales han sido tomadas. Puede pensarse que Alemania ha hecho tan claras acciones" Carta de Einstein al Presidente Roosevelt, 2 de agosto de 1939

el arsenal disuasivo de las potencias actuales. Sus fulgurantes éxitos iniciales y el menosprecio hacia los EEUU y al resto del mundo (salvo Inglaterra, que era vista como su aliada natural) fueron, en último término, muy malas consejeras. Hay consenso en considerar a los soldados alemanes como las mejores tropas lanzadas a la batalla, y es un hecho que Alemania fue invencible hasta Stalingrado, en el este, y El Alamein, en el sur. Mucho antes, sin embargo, la victoria había huido, indefectiblemente, de sus manos: el proyecto Manhattan estaba en pleno desarrollo y la obtención de las primeras bombas atómicas por EEUU eran poco menos que un hecho. Otros científicos iban a lograr aquello que, tal vez, Majorana quiso evitar.

En este entramado gigantesco de hombres y máquinas lanzados a un proceso de destrucción masiva ¿Qué pueden lograr las actitudes personales de algunos científicos por brillantes que éstos sean?. La hipotética muerte heroica de Majorana no detuvo el esfuerzo nuclear italiano porque en realidad éste no existía; y, por el contrario, si éste hubiera existido, no disponer de su inteligencia poderosa lo habría retrasado pero de ninguna manera detenido. Otro tanto cabría decir del “poco eficiente” trabajo de Heisenberg si la Alemania nazi hubiera estado realmente interesada en la construcción de armas atómicas

La comunidad científica no es suficiente para detener las aplicaciones cuestionables de la ciencia, porque los científicos, como cualquier otro grupo humano, se encuentran atravesados por convicciones culturales, políticas, económicas, religiosas, etcétera, que hacen inevitable que sus actos se aproximen más a sus grupos de pertenencia ideológicos que a los de una hipotética corporación globalizada a la que en teoría pertenecen. Es habitual pensar que esa comunidad científica debiera poseer convicciones éticas superiores al común, acordes a la trascendencia de sus aportes a la ciencia, considerada esta como fuente necesaria del progreso humano. Pero, ¿por qué exigirles a ellos lo que no se les exige a otros? ¿Por qué suponer que el talento científico implica una sensibilidad social especial? La creencia de que una persona poseedora de erudición e inteligencia científica pueda destacarse a la vez en otros aspectos de la personalidad humana es absolutamente falsa. Las tragedias que sufre la humanidad debidas al progreso del hombre no se deben a la maldad o la irresponsabilidad de los científicos, ni menos al peligro de pensar utilizando los procedimientos de la ciencia en todas aquellas situaciones en las que sea posible hacerlo. En realidad, nos alejamos de cualquier solución a los problemas del progreso cuando pensamos que las causas de los mismos se localizan en los actos de una corporación científica a la que suponemos coherente y moralmente superior. Este punto de vista oculta los verdaderos factores (militares, empresarios, gobernantes, políticos), determinantes necesarios, para el uso indebido de los avances de la ciencia, confundiendo, además, la naturaleza del trabajo de quienes investigan en ciencia básica con la de quienes desarrollan sus aplicaciones tecnológicas. Por ejemplo el proyecto Manhattan fue un formidable esfuerzo tecnológico sostenido sobre ideas científicas previamente establecidas. La responsabilidad social de los científicos no excede la de la sociedad en la que están inmersos.

La muerte de Majorana privó a la ciencia de contribuciones tal vez geniales, tal como Fermi lo aseguraba. Tal vez..., nadie lo sabe. Pero sí sabemos, por un lado, que su sacrificio en pro de la paz, en el caso altamente improbable que su desaparición se debiera a ese motivo, no hubiera detenido el seguro holocausto nuclear a que la locura homicida del nazismo nos hubiera precipitado. En el bando aliado, por otro lado, muchos científicos se cuestionaron, también, la fabricación de la bomba atómica, durante y, sobretudo, después de haberla construido, pero no sabemos que haya habido muchos que se hayan suicidado para evitarla ni tampoco que haya existido un esfuerzo cooperativo de tal magnitud que diera como resultado el abandono efectivo de la carrera armamentista mundial. Es decir, los actos individuales o de pequeños grupos de científicos, difícilmente detienen esas aplicaciones aberrantes de la ciencia, pero tampoco los de cientos o miles de científicos, todos ellos débilmente motivados, puesto que sus verdaderos intereses los vinculan muchos más con los sectores sociales y los estados nacionales, a los que pertenecen, que con las campañas mundiales en favor del desarme o de cualquier otra causa justa. No sólo en 1945, hoy también los gobiernos pueden aducir la existencia de enemigos que se deben aniquilar y, por lo tanto, presionar a los científicos a trabajar en desarrollos tecnológicos armamentísticos en defensa de sus países amenazados por aquellos.

Los científicos bucean un mundo desconocido. Un aspecto paradójico de su trabajo es que nadie sabe, ni ellos mismos, a qué lugar deben llegar. Menos aun pueden prever que, ese aspecto desconocido de la realidad que tal vez descubran, pueda servir en aplicaciones cuestionables imaginadas por otros que hacen ciencia aplicada o tecnología a partir de los conocimientos básicos hallados por la ciencias puras. Cuando Einstein encontró la equivalencia entre masa y energía, a través de la fórmula $e = mc^2$, jamás pensó en "Little Boy"¹⁶ y la destrucción de Hiroshima. En último análisis, aquello que, con suerte y empeño, se logra abstraer de las tinieblas de lo ignorado pertenece en realidad a la naturaleza desnuda, ni buena ni mala, en la que transcurre, inevitablemente, nuestra existencia como especie viva. El "affaire" Galileo convenció a la mayoría de las confesiones religiosas que es peligroso e inútil prejuzgar sobre el carácter moral de los hechos reales. El pensamiento religioso, moderno, progresista, evita realizar afirmaciones que puedan colisionar con la ciencia. Las confesiones religiosas desacralizan todo aquello en lo que pueda tener incumbencia la investigación científica, acentuando la responsabilidad humana en las consecuencias ético-morales de los hallazgos y no en los hallazgos en sí que, como tales, no pertenecen ni al hombre ni a lo divino.

Las motivaciones del presunto suicidio de Ettore Majorana aparecen, en esta perspectiva, muy alejada de los fines implícitos o explícitos que Sciascia sospecha que la motivaron. La muerte de un científico jamás pudo evitar el desastre atómico que sobrevendría. Tampoco su participación en él le hubiera asignado mayor responsabilidad que la sociedad en guerra que necesitó fabricar esos ingenios para sobrevivir (la fabricación de la Bomba A fue, desde el punto de vista de Estados Unidos, una carrera a muerte

16 Nombre de la primera bomba atómica lanzada sobre Hiroshima

contra la fabricación de un artefacto similar por Alemania). Sin poder dilucidar nada definitivo, a manera de epílogo, es oportuno decir que el Caso Majorana merece el certero diagnóstico que le hubiera dado el mismo Majorana: “No podemos dar a esas hipótesis mayor probabilidad que a otras presunciones teóricas que no poseen mucho más que una evaluación subjetiva”¹⁷

17 Ettore Majorana, citado en Salvatore Espósito, “Fleeting Genius”, *Physics World*, August 2006

¿LOS ANTICUERPOS ASIMÉTRICOS SIRVEN PARA ALGO?

Angel Alonso, José Dokmetjián, Krikor Mouchián, Julio F. Albónico, Santiago R. Rodríguez. Div. Alergia & Inmunología.-Hospital de Clínicas- UBA- IDEHU- FFYB- SCA- ANCBA.

RESUMEN

Se exponen los aspectos históricos, fisiopatológicos, inmunológicos y terapéuticos de la enfermedad alérgica; se analiza el papel de los anticuerpos asimétricos.

PALABRAS CLAVE

Antígenos, anticuerpos, vacunaciones, receptores.

SUMMARY

The physiopathology, immunological and therapeutic aspects of allergic diseases are exposed and the role of asymmetric antibodies is discussed.

Key words: antigens, antibodies, vaccines, receptors, illnesses.

INTRODUCCIÓN

Analizar los antecedentes históricos y metodológicos que precedieron al empleo de la inmunoterapia o vacunoterapia con alérgenos constituye una tarea fascinante. Considerando la mejoría clínica obtenida con su correcta aplicación se podría parafrasear al Dante cuando dijo: "Por lo demás, lector, si no llegas a creer lo que voy a contarte, no me sorprenderá, porque yo mismo que lo he visto, apenas si lo creo". Las remotas descripciones de Homero (s. IX aC), Hipócrates (s. V aC), Horacio (Quinto Horacio Flaco, 65-8 aC), Séneca "el joven" (Lucio Anneo, 4-65 dC), Areteo de Capadocia (s. I-II dC) y Galeno (131-210), de la respiración suspirosa, ruidosa y sibilante atribuida a factores endógenos ("humores") o exógenos (humedad, frío y esfuerzos físicos) no se modificaron demasiado hasta el despertar de la ciencia médica de su prolongado letargo en los siglos XVI y XVII. La excepción la constituye Musa-ben-Maimón (Maimónides, 1135-1204), que, por asistir al Sultán Saladino de Egipto, señaló la pluralidad etiológica del asma extrínseca enfatizando la existencia de alérgenos inhalantes, ingestantes y contactantes, anticipando el camino de la profilaxis

en la exposición. La rebelión de Paracelso (Theophrastus Bombart von Hohenheim, 1493-1541), los conceptos de Johann Baptista van Helmont (1577-1644), Thomas Willis (1622-1675), John Floyer (1649-1734), los hallazgos de Franz Daniel Reisseisen (1772-1828), René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826), Paul Bert (1830-1886), Anton Biermer (1827-1892), el asma por “las flores de las violetas” de Armand Trousseau (1801-1867), y la obra de Henry Hyde Salter “On asthma, its pathology and treatment” de 1864, para muchos el tratado más acabado sobre el asma del siglo XIX, constituyen un grupo de trabajos pioneros de las enfermedades por hipersensibilidad inmediata, que reactualizaban las observaciones de Plinio (s. I dC) sobre el efecto dañino de los plátanos sobre algunas personas. El escocés Charles Harrison Blackely (1820-1900), afectado de la “fiebre del heno” o “catarro del pólen”, publicó sus investigaciones de 20 años en su libro “Experimental Researches on the cause and nature of Catarrhus Aestivus”, Edit. Baillere, Tindall & Cox, London, 1873, documentando la capacidad sensibilizante del polen de *Lolium italicum*.⁽⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰⁾ Fue el primero que se practicó una prueba cutánea y una de provocación bronquial con el polen desencadenando toda su sintomatología fuera de la época de polinación. Este hito fue corroborado en Harvard por Morrill Wyman quien sensible al polen de *Ambrosia* publicó en 1872 su libro “Autumnal Catarrh”, Edit. Hurd & Houghton, New York, con todas sus sólidas experiencias. Las obras de William Phillips Dunbar (1863-1922) en 1903 y de Clemens von Pirquet (1874-1929) en 1906, allanaron el camino para que un lustro después 2 osados anglosajones transformaran el concepto medicamentoso de la época dando sólido asidero a la terapia biológica. En la literatura inglesa de 1911 (*The Lancet*, I, 1572), L. Noon y J. Freeman publicaron sus incursiones terapéuticas en pacientes afectados de “fiebre del heno” o rinoconjuntivitis polínica o estacional denominada más adelante por Warren T. Vaughan como polinosis. Esta desensibilización o hiposensibilización o inmunoterapia o vacunoterapia con extractos polínicos indujo mejoría sintomática merced a la cual los afectados no sufrieron nuevas molestias oculares y respiratorias ante las reexposiciones a los alérgenos causales. Desde entonces esta terapia biológica que inocular cantidades crecientes de glucoproteínas heterólogas de origen vegetal o animal (insectos), se consolidó y generalizó en América del Norte y en la Argentina. Así, en los Estados Unidos, Coca, Cooke, Stier, Stull y Vaughan, impulsaron la práctica de la inmunoterapia en la década de 1920, mientras que en la Argentina fueron Guido Ruiz Moreno, Miguel Agustín Solari, Alois Bachmann, Pablo Negroni, José A. Bózzola y el clérigo J. Monticelli, quienes desde 1930 hasta 1950, sentaron reales para el estudio y tratamiento de los atópicos. Históricamente, la Academia Nacional de Medicina y el Hospital de Clínicas de Buenos Aires dependiente de la UBA, fueron los lugares desde donde se irradió esta onda expansiva de conocimientos con amplia repercusión en Sociedades Científicas (Asociación Médica Argentina, 1940), y en las grandes ciudades del interior del país. Más adelante, algunos improvisados “vacunaron” irreflexivamente y el desprestigio enlodó impiamente a la inmunoterapia. Fue denostada durante décadas porque mágicamente se esperó de ella mucho más de lo que puede dar. Esta desvalorización quedó superada con el Informe de Opinión de la OMS. realizado en Ginebra (Suiza) entre el 27 y 29 de enero de 1997, redactado

por Jean Bousquet de Francia, Richard F. Lockey de Estados Unidos y Hans-Jorgen Malling de Dinamarca, y, apoyado por varias Instituciones de especialistas, tales como, la Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI), la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI), la Sociedad Europea de Alergia Pediátrica e Inmunología Clínica (ESPACI), el Subcomité de Estandarización de Alérgenos, la Sociedad Japonesa de Alergología, el Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), a las que luego se adhirieron el Colegio Americano de Alergia, Asma e Inmunología y la Asociación Internacional de Asma. ⁽¹⁾ El informe completo fue publicado en la revista *Allergy*, 1998; 44 (53): 2-42, y con ello tomó estado público en la comunidad médica internacional con la sobriedad y seriedad que merecían todos aquellos que tanto habían bregado en el pasado por este tipo de tratamiento inmunológico.

Metodologías y mecanismos

El advenimiento de la Inmunología moderna a partir de la década de 1970 arrojó luz y comprensión sobre los mecanismos íntimos de esta forma de inducción de “tolerancia” en el adulto. La vacunoterapia induce cambios inmunológicos concretos, y el 75 al 95 % de los tratados evidencian una mejoría sintomática estable, y que es posible de ser medida cuantitativamente con los métodos de laboratorio a nuestro alcance en la actualidad. La prevalencia de las enfermedades alérgicas ha aumentado en la última década, y, el desarrollo de una terapia eficaz se ha convertido en un objetivo trascendente. La inmunoterapia específica (**IT**) descrita por Noon y Freeman es uno de los tratamientos disponibles más efectivos para la rinitis alérgica atópica y el asma bronquial extrínseca, y, es hasta la actualidad el único tratamiento que lleva a una reducción de los síntomas causados por una nueva exposición al alérgeno, y también modifica favorablemente el curso ulterior de la enfermedad alérgica cuyos documentos príncipes son avalados por la OMS (Bousquet J. y col., en 1998, con las “vacunas terapéuticas para la alergia”; Durham S. R. y col., en 1999; OMS en 2008, y el GINA o Global Initiative for Asthma, 2010). ⁽²⁵⁾ Su beneficio está claramente documentado al analizar el índice de síntomas/medicación, y, lo más importante es que la **IT** demostró su eficiencia a largo plazo al inhibir la progresión de la rinitis al asma (Jacobsen L. y col., 1998). Los mecanismos involucrados tienden a modular a los LB, a los LT y a los isotipos de los anticuerpos sintetizados, al igual que, la regulación de las células efectoras de la inflamación alérgica, tales como, los eosinófilos, basófilos y mastocitos.

La **IT** provoca una modificación inmunológica hacia un fenotipo LT-Th1 con un cambio del balance de varias citoquinas con descenso de IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, y, con un aumento del TGF- β y de la IL-10, según los trabajos de Cady C. T. y col., 2010; Durham S. R. y col., 1999 y Bousquet J. y col., 1998. También se observa un aumento de anticuerpos específicos de los isotipos IgA e IgG (Johansson H. T., 2000 y Bousquet

J. y col., 1998), en los humanos el incremento de la IgG4 es uno de los logros más interesantes de la IT. (Ejrnæs A. M., 2004 y Wacholz P. A., 2004.)

La IT posee un mecanismo de acción complejo no definido aún en su totalidad con la producción de anticuerpos IgG bloqueantes (S. Flicker, 2003 y R. T. Strait, 2006). Estos anticuerpos antagonizan la cascada de la inflamación alérgica que resulta de la interacción IgE-específica y el alérgeno, y de la liberación de mediadores químicos (histamina y leucotrienos) desde los mastocitos y basófilos. Históricamente, esos anticuerpos inhiben la prueba de Ovary-Bier o anafilaxia cutánea pasiva desde R. A. Margni en 1972 hasta R. T. Strait en 2006, al igual que la presentación del alérgeno a los LT según R. J. Van Neerven en 1999. También se ha descripto que la co-agregación del receptor de baja afinidad para la IgG o RFc γ IIB y del IgE/RFc ϵ I por los complejos inmunes generaría la inhibición de los mastocitos y la desgranulación de los basófilos según documentaron S. J. Till en 2004, F. Nimmerjahn en 2006, S. Kraft y K. Zhang en 2007. ⁽⁴⁹⁾ Por otra parte, en los pacientes que han recibido IT alérgeno-específica el desarrollo de los anticuerpos bloqueantes se vincula con una menor síntesis de la IgE-específica. Al decir de S. Flicker en 2003, estos anticuerpos también inhiben la reacción tardía IgE-dependiente de la inflamación alérgica. La IT genera una respuesta dependiente de los LTCD4-Th1 en lugar de los díscolos LTCD4-Th2 merced a la actividad de los linfocitos reguladores (LT-reg) con incremento de los niveles de IL-10 y del TGF- β , que, según R. Cramer en 2006, aumentan la producción de los isotipos IgA e IgG4 específicos.

La inoculación parenteral (subcutánea) es la tradicional, pero dado que la mayoría de los patógenos y de los alérgenos ingresan al organismo por la vía inhalatoria u oral y ejercen satisfactoriamente su efecto deletéreo se pensó que la IT por vía mucosa podría ser de utilidad terapéutica más aún que la posibilidad de reacciones adversas sistémicas con la IT si bien infrecuentes pueden ser severas. Un meta-análisis de estudios doble ciego, placebo controlado desarrollados en la década pasada demostró que la IT por la vía oral era clínicamente eficaz.

Sin embargo, su beneficio es menor comparado con el de la IT subcutánea. Si bien los mecanismos inmunológicos subyacentes serían similares los cambios en los parámetros comparados con la IT subcutánea son más modestos y de más breve duración. Se propone que el alérgeno sería capturado por las células de Langerhans de la mucosa oral, que migrarían a los nódulos linfáticos proximales, favoreciendo la producción de anticuerpos IgG bloqueantes más la inducción de linfocitos con actividad supresora (M. Larché, 2005). La IT oral o sublingual tiene algunas ventajas en su más fácil administración, mayor economía, temor de los niños a las agujas, aunque el control de su administración debe estar siempre bajo la supervisión de profesionales o técnicos especializados habida cuenta que los niños podrían deglutir la dosis administrada, y no permitir la absorción sublingual. Desde el punto de vista académico, parece prudente proponer el empleo de la vía intranasal que sería preferible a la oral-sublingual, ya que, el ambiente de la vía nasal es menos perjudicial para los alérgenos al poseer un medio menos ácido, y con enzimas menos proteolíticas, y ser una mucosa muy irrigada y más permeable que las otras. Sería generadora de una

respuesta inmune a nivel de toda la mucosa respiratoria situación que, a nivel del estómago y del intestino es mucho más improbable. (D. T. O'Hagan, 1998; I. Gutierrez, 2002). Sin embargo, C. Apicella en su Tesis Doctoral de 2012, señaló que, en su modelo murino de alergia, la administración de un alérgeno por la vía nasal no inducía la misma intensidad de anticuerpos bloqueantes o asimétricos que la lograda por la vía subcutánea. ⁽²⁾ Las indicaciones clínicas son precisas y la selección de los pacientes es crítica desde el punto de vista metodológico. Las polinosis, las rinosinusitis atópicas, la sinusitis alérgica fúngica, el asma bronquial extrínseca, la anafilaxia provocada por las picaduras de los Hymenópteros, principalmente abeja y avispa, contados casos de urticaria crónica o angioedema con la técnica llamada del autosuero o autohemoterapia de antigua administración, y reivindicada últimamente ante la etiología autoinmune de la condición clínica, la "desensibilización" a la penicilina, y a las insulinas bovina y porcina, y a los portadores del eccema atópico con antecedentes de rinitis/asma con sensibilidad probada a los ácaros y a la cucaracha, conforman las indicaciones más precisas y que han demostrado un beneficio para los pacientes afectados.

Todos estos enfermos poseen una IgE sérica total elevada por encima de las 100 KU/L, y floridos antecedentes heredo-familiares de enfermedad alérgica. Las inyecciones subcutáneas semanales de los diferentes extractos o de sus fracciones solubles adecuadamente caracterizadas desde el punto de vista fisicoquímico, a los cuales se ha demostrado hipersensibilidad fehaciente, tanto clínica como experimental, se mantendrán por un período no mayor de 5 años, lográndose mejorías clínicas evidentes a partir de los 6 meses ó 1 año de su administración.

La falta de respuesta adecuada a esta administración obligará a replantearse el estudio más minucioso del paciente, y no insistir obcecadamente en un tratamiento que no parece ser el apropiado para ese enfermo. Estos extractos alérgicos son la preparación de un alérgeno obtenido por medio de la extracción de los principios activos de sustancias animales o vegetales en un medio adecuado. La Farmacopea Europea llama **producto alérgico** al preparado farmacéutico que deriva de materiales existentes en la naturaleza que contienen alérgenos, por ello, el Comité de la OMS decidió llamar "**vacunas alérgicas**" a nuestros preparados destinados a los pacientes portadores de un padecimiento de hipersensibilidad del tipo I.

Las subpoblaciones de células T reguladoras (LT-reg) juegan un papel importante en la homeostasis periférica, y en el mantener una respuesta inmune controlada y saludable. Tanto los LT-reg CD4⁺ CD25⁺ (Foxp3⁺) que son generados naturalmente como aquellos inducidos por el alérgeno específico (LT-reg-tipo 1 o LT-reg-1) secretores de IL-10 inhiben a las células efectoras alérgeno específicas, como se demostró asazmente en modelos murinos. Por su parte, los LTCD8⁺, los LTCD4-CD8- $\gamma\delta$, los LB, las NKC, y las células dendríticas que producen IL-10 junto con los macrófagos con acciones regulatorias participan en los eventos supresores de la respuesta inmune. (C. A. Akdis, 2009). ⁽³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁾ Dado que en la actualidad se han fenotipificado distintas subpoblaciones de LT-reg, que se desarrollan como parte normal del sistema inmune, las mejor caracterizadas son las CD4⁺ que expresan altos niveles de CD25 en la membrana (cadena α del receptor para IL-2 o células T CD25^{hi}), que si bien, no proliferan ni

producen citoquinas al ser estimuladas por antígenos, son capaces de suprimir ambos efectos de otros LT estimulados. El factor de transcripción *Foxp3+* juega un papel trascendental en el desarrollo tímico, tolerancia periférica y funcionalidad supresora de los LT-reg-CD4+CD25+.

En los seres humanos, su deficiencia da origen a un síndrome llamado IPEX, que asocia desregulación inmune (autoinmune y alérgica), poliendocrinopatía (o síndrome pluriglandular) y enteropatía ligada al cromosoma X. El *Foxp3+* amplifica y estabiliza la expresión de muchos genes que codifican moléculas de la membrana celular, tales como, *fg12*, *CD39*, *CD73*, *TRAIL* y *CTLA-4*, sintetizadas por los LT luego de la estimulación del RcT, y que son capaces de regular negativamente su activación. (C. Ozdemir, 2009).

Los LTCD25hi forman agregados con las células dendríticas en presencia de las moléculas de adhesión *LFA-1*, *CTLA-4*, *CD80* y *CD86*, provocando una disminución de expresión de estas últimas en las dendríticas, y reduciendo su habilidad para activar a los LT efectores. (D. S. Robinson, 2009). La tolerancia inmune en el contexto de las enfermedades alérgicas luego de discontinuar el tratamiento, se podría definir como la eficacia y persistencia de las modificaciones de la respuesta de memoria de los LB y LT alérgeno-específicos. La importancia clínica de esta tolerancia es la prevención de nuevas sensibilizaciones con el antígeno y de la progresión de una rinitis alérgica hacia el asma bronquial. (M. Akdis, 2006; 2007; 2009).

La tolerancia periférica de los LT se caracteriza por la generación de LT-reg-alérgeno específicos que suprimen la respuesta proliferativa y la síntesis de citoquinas frente a los principales alérgenos. Esta respuesta es iniciada por la acción autócrina de la *IL-10* y del *TGF-β* producidos por los LT-reg-1 y LTh3. (C.A. Akdis, 2009). Por ende, el desarrollo de una respuesta alérgica o saludable estaría determinado por la relación entre los LTh2/LTh1/LT-reg, que en diferentes proporciones poseemos tanto sanos como enfermos, y, que el cambio del subgrupo dominante determinaría el desarrollo de la alergia o de su recuperación.

En los no-alérgicos no-atópicos la respuesta inmune hacia moléculas alérgicas es llevada a cabo por los LT-reg-1 o LTCD4+reg-*Foxp3+* productores de *IL-10*. (C. Ozdemir, 2009).

Los LT-reguladores en la alergia

Los LT reguladores (LT-reg) cumplen un rol central en la tolerancia periférica y en la homeostasis del sistema inmune. Una alteración en su número o funcionalidad se asocia con patologías autoinmunes y el cáncer. Son aproximadamente el 5% de los LT CD4+ circulantes, adquiriendo su capacidad supresora durante su proceso de maduración en el timo. Uno de los marcadores más importantes de esta población es *Foxp3*, el factor de transcripción que otorga y regula la función supresora de los LT-reg; aunque también puede expresarse transitoriamente en células activadas. Recientemente se demostró que los LT CD4+*Foxp3+* constituyen una población heterogénea desde el

punto de vista fenotípico y funcional, e incluyen a los LT-reg capaces de suprimir a células de la inmunidad innata y adaptativa, y a células que si bien comparten algunas características fenotípicas con las LT-reg, no son supresoras, y secretan citoquinas pro-inflamatorias. Varios autores han estudiado a los LT-reg en patologías humanas identificándolas por la expresión de marcadores que no permiten discriminar entre las subpoblaciones supresoras y no supresoras; incluso pocos lograron estudiar su comportamiento en los órganos blanco de dichas patologías. En alergia, podría ser un objetivo la caracterización de los LT CD4+Foxp3+ supresores, y no supresores, haciendo hincapié en las diferencias fenotípicas y funcionales que puedan existir con aquellas residentes en tejidos periféricos y profundizando el estudio de su interacción con otras células de la respuesta inmune innata como las NKC. De acuerdo al origen, fenotipo y mecanismos de acción podemos distinguir varios subtipos de LT CD4+ con propiedades regulatorias. Dos de ellos, los LT reguladores de tipo I y los Th3, se originan en los órganos linfáticos secundarios bajo condiciones tolerogénicas luego del encuentro de los LT CD4+ vírgenes con un antígeno. El tercer subtipo corresponde a las LT reg CD4+Foxp3+ (T-reg) que constituyen el linaje celular mejor caracterizado y, con más potente actividad supresora. Estas últimas se encuentran ampliamente distribuidas en el organismo, y pueden originarse en el timo (T-reg naturales) o en la periferia (T-reg inducibles). Desde el punto de vista fenotípico, los T-reg, se caracterizan por la expresión constitutiva, y muy intensa de la molécula CD25 (cadena α del receptor de IL-2), la expresión muy baja o ausente de la molécula CD127 (receptor de IL-7) y la expresión del factor de transcripción Foxp3 que confiere y regula su capacidad supresora. Sin embargo, se ha demostrado que los LT CD4+Foxp3+ constituyen una población heterogénea compuesta por 2 subpoblaciones de T-reg: una precursora CD45RA+ Foxp3 low (rT-reg); otra efectora de la supresión CD45RA-Foxp3 high (aT-reg), y que se originaría de las anteriores; y una tercera subpoblación CD45RA- Foxp3 low (Foxp3+ non-T-reg) que constituye más de la mitad de los LT CD4+Foxp3+ circulantes, y que no posee capacidad supresora, pero es secretora de citoquinas con diferentes perfiles de diferenciación (Th1, Th2, Th17). Se señaló que los LT CD4+Foxp3+ tienen plasticidad funcional, y en ciertas enfermedades autoinmunes, son capaces de producir mayores cantidades de INF- γ o IL-17.

Funcionalmente, los T-reg interactúan con otras células del sistema inmune: inhiben la activación, expansión clonal, producción de citoquinas y diferenciación de los LT y LB en células efectoras, y de otros tipos celulares como las NKC y las NKT, macrófagos y células dendríticas. Esto lo hacen a través del contacto celular y/o a través de la liberación de factores solubles. Aquellos que requieren el contacto físico entre las T-reg y las células dendríticas o los LT respondedores, están mediados por la molécula CTLA-4 que interactúa con otras presentes en las CPAs. Otra de las moléculas efectoras es CD39, una ectonucleotidasa que hidroliza ATP y genera adenosina, un mediador anti-inflamatorio. Además las T-reg podrían actuar mediante la liberación de granzimas y perforinas (mecanismo previamente evidenciado en NKC y LT- CD8+). También liberan las citoquinas antiinflamatorias IL-10 y TGF- β y, se ha descrito el consumo por parte de los LT-reg de citoquinas necesarias para la expansión

y supervivencia de las LT respondedoras. Se ha descrito la capacidad de los LT-reg de inhibir la función de las NKC. Dentro de los mecanismos mencionados, el TGF- β sería el responsable de inhibir la actividad citotóxica, y secretora de citoquinas de las NKC, por medio de la baja modulación de un receptor activador de estas células, el NKG2D. La liberación de moléculas citotóxicas podría ser un mecanismo por el cual los LT-reg activados, en algunos tumores, matarían a las NKC, protagonistas importantes de la inmunidad antitumoral. Si bien las NKC activadas son capaces de eliminar a los LT-reg en ciertas condiciones, aquellas NKC residentes en la decidua, podrían inducir LT-reg y favorecer la inmunosupresión local durante el embarazo. Las células NKT expresan las moléculas CD56 y CD3, las cuales identifican a las NK y a los LT, reuniendo características funcionales de la inmunidad innata y adaptativa. Poseen, al igual que los LT-reg, funciones inmunomoduladoras. Las NKT secretan citoquinas del perfil Th1 y Th2, y en humanos son capaces de hipo-modular la producción de IL-17 en los LT-CD4⁺ de memoria, una citoquina implicada en la patogénesis de patologías autoinmunes. Secretan IL-2 e IL-4 capaces de expandir a los LT-reg. En ratones transplantados con médula ósea, las NKT del huésped por medio de la producción de IL-4, inducían la proliferación de los LT-reg del dador, evitando la enfermedad de injerto contra el huésped. Los LT-reg podrían inhibir *in vitro* la proliferación y la producción de citoquinas de las NKT por medio del contacto celular.

Papel de los receptores para la IgE.

La IgE es el isotipo de inmunoglobulina con menor concentración en el suero humano y con una vida media muy corta (2-3 días) en comparación con las otras 4 inmunoglobulinas conocidas. (K. D. Stone, 2010). El receptor de alta afinidad para la IgE o RFc ϵ -I se expone en la membrana celular de los mastocitos y de los basófilos, como un tetrámero compuesto por las cadenas α , β y 2 cadenas γ . Es miembro de la familia de los receptores para el Fc con estructuras conservadas y papeles similares en relación al comienzo de las cascadas intracelulares. Su afinidad por la IgE es elevada y en las células presentadoras de antígenos se expresan en niveles mucho más bajos y como un trímero ($\alpha\gamma_2$). El entrecruzamiento por antígenos multivalentes del RFc ϵ I resulta en la activación de múltiples vías de señalización lo cual genera respuestas efectoras de la inflamación alérgica con liberación de mediadores preformados y almacenados en los gránulos citoplasmáticos (histamina, triptasa, quimasa y catepsina-G-carboxipeptidasa), mediadores lipídicos sintetizados (prostaglandina D2 y leucotrienos C4, D4 y E4), citoquinas (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α y G-CSF) así como quimioquinas (RANTES, MIP-1 α y eotaxina).

Dicha unión produce también un interesante fenómeno pues lleva a la expresión de un número mayor de RFc ϵ I, tanto en los mastocitos como en los basófilos de los humanos y de los ratones promoviendo su supervivencia. Esta activación provoca que la tirosina-kinasa Lyn fosforila a las tirosinas de los motivos ITAM de las subunidades β y γ . Esta última, que es un homodímero, recluta a la kinasa Syk y desencadena una

cascada de fosforilaciones con la ulterior degradación del fosfatidil inositol bifosfato a inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). El IP3 eleva las concentraciones citoplasmáticas de Ca^{++} y el DAG activa a la protein-kinasa C (PKC). Por su parte, el entrecruzamiento del RFcεI, activa a la protein-kinasa FYN, que resulta en la fosforilación de moléculas adaptadoras como la Gab2 que también activan a la PKC. (M. Alasdair, 2006).

La PKC activada lleva a la disociación de los complejos actina-miosina posibilitando que los gránulos se pongan en contacto con la membrana citoplasmática. También se activa un integrante de las MAP-quinasas, que, a través de intermediarios activados, lleva a la translocación nuclear de NFAT (factor nuclear de los LT activados) y del NFκβ, al igual que, la activación de AP-1. Los factores de transcripción estimulan la síntesis de las citoquinas. La síntesis de los mediadores lipídicos está controlada por la fosfolipasa A2 (PLA2). Esta enzima se activa por el aumento de los niveles del Ca^{++} citoplasmático, y por la fosforilación catalizada por una proteín-kinasa activada por mitógenos (MAP). La PLA2 hidroliza a los fosfolípidos de la membrana como el ácido araquidónico que se transforma en el sustrato de la ciclooxigenasa o de la lipooxigenasa. El mediador derivado más conspicuo es la prostaglandina D2 (PGD2), que actúa como vasodilatador y broncoconstrictor. De la vía de la lipooxigenasa se producen los leucotrienos (LT) que provocan broncoconstricción, sobre todo, los LTC4, LTD4 y LTE4.

Como se ve, el RFcεI, desempeña un papel importante en la inducción y perpetuación de la respuesta alérgica-atópica, al mismo tiempo que, confiere una protección fisiológica en aquellas infestaciones producidas por los parásitos. (H. Turner, 1999). El receptor para la IgE de baja afinidad (RFcεII o CD23), es en realidad una lectina Ca^{++} dependiente que se halla en los LB, células de Langerhans, macrófagos, monocitos, eosinófilos, plaquetas y células epiteliales. Está compuesto por un largo dominio extracelular con una cabeza de lectina que atrapa a la IgE, un dominio simple transmembrana y una cola corta citoplasmática. Su activación interviene en la regulación de la IgE, en la diferenciación de los LB y en la presentación de los antígenos. Este receptor aumenta su expresión en respuesta a la IgE y a la IL-4 y posee una forma soluble (sCD23), que aparece por efecto de varias proteasas endógenas, y exógenas. (K. D. Stone, 2010). El RFcεII soluble escindido del LB interactúa con el CD21 y constituye una señal adicional para el cambio isotípico a IgE lo cual contribuye al mantenimiento de la inflamación atópica. Estos pacientes poseen un aumento en la expresión del CD23, en los LB y en los macrófagos, y del RFcεI en las células dendríticas y en los monocitos. La expresión de RFcεI en las células presentadoras de antígenos sugiere que podrían desempeñar un papel fundamental en la presentación de alérgenos a los LT específicos. (K. D. Stone, 2010).

Los anticuerpos bloqueadores podrían neutralizar al alérgeno antes de que éste pueda interactuar con la IgE unida al RFcεI en mastocitos y basófilos, y también inhibir la presentación a los LTCD4+ específicos mediada por RFcεI o por el CD23. (R. J. J. Van Neerven, 1999).

En los últimos años, el concepto de anticuerpos bloqueadores ha sido avalado por las evidencias de que los complejos inmunes antígeno-IgG, en concentraciones equivalentes, pueden inhibir la desgranulación de los mastocitos por el entrecruzamiento del RFcεI al receptor inhibitorio RFcγIIB. (R. T. Strait, 2006). Este mecanismo inhibitorio necesitaría de la intervención del RFcγIIA, ya que la fosforilación de RFcγIIB, y el reclutamiento y la activación de las fosfatasa (SHIP-1 y SHP-1) que requieren la activación de la tirosina-kinasa Lyn que se logra por la co-agregación de los dominios ITAM existentes en RFcγIIA o en el RFcεI. O sea que, los inmunocomplejos IgG + alérgeno coagregan RFcγII A y B, posibilitando la activación de Lyn que fosforila a las tirosinas de los ITIM del RFcγIIB, resultando en la activación de SHIP-1 que actúa con Dok-1 para inhibir la señalización por el RFcεI. (C.T. Cady, 2010). Todos estos mecanismos sostienen que los anticuerpos bloqueadores requieren mayores dosis del alérgeno para inducir la proliferación de los LT y la síntesis y liberación de citoquinas que promueven la respuesta alérgica. (C. Apicella, 2012).

Respuestas inmediata y tardía dependientes de la IgE.

La reacción humana para producir una respuesta de hipersensibilidad depende del agente exterior (patógeno o no), y de la información genética de la persona que responderá de una u otra forma a dicho agente. Gell & Coombs (1963) organizaron dichas respuestas en 4 tipos diferentes de acuerdo a los mecanismos involucrados en las mismas habida cuenta que, hasta entonces, el lenguaje conceptual y científico era sumamente errático y confuso. La respuesta alérgica, quizás por la frecuencia de entonces y por los antecedentes históricos señalados brevemente en la Introducción, fue bautizada como del tipo I y se responsabilizó a la IgE como su mediador incuestionable. Previamente, en 1923, Fernández Coca y Grove, estudiaron el fenómeno de la atopía con la asistencia del filólogo Edward D. Perry, y lo describieron como **“algo raro, inusual, paradójico”**, que atribuyeron a la presencia de cuerpos lábiles al calor a los que llamaron “reaginas” debido a su semejanza con el sistema complemento (inactivado por el calor). Más adelante, esta condición se relacionó con la rinitis polínica o fiebre del heno, la rinitis perenne, el asma bronquial, el eccema atópico y las alergias por alimentos.

Durante largos años esta “reagina” fue atribuida a varias proteínas séricas, y, en especial, a la IgA. Luego vinieron los descubrimientos de Ishizaka y Johansson (1968) con la caracterización en el suero humano de una inmunoglobulina (IgE) con propiedades diferentes a las estudiadas con antelación, desde el célebre trabajo de Porter, y la definición del monómero de IgG con 2 cadenas de aminoácidos llamadas pesadas y 2 livianas. Fue Pepys que el 1975 propuso que las enfermedades mediadas por la IgE fueran consideradas como “atopía alérgica”, lenguaje que se popularizó entre los científicos fueran o no médicos hasta la actualidad. El riesgo de un niño de desarrollar una “enfermedad alérgica” suele ser del 5 al 10 %, si los padres no son alérgicos, pero del 40 al 60 % si ambos lo son. (N. I. M. Kjellman, 1977). En

las últimas décadas, se describieron varias asociaciones entre locus genéticos puntuales y codificación de moléculas que participan activamente en el desarrollo y perpetuación de la inflamación alérgica. Así, en el cromosoma 2 (CD28, CTLA-4 e ICOS), en el 5 (CD14, receptor β -adrenérgico y citoquinas como IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF), en el 6 (las moléculas de clases I y II del CMH, y el TNF- α), en el 11, otrora llamado por Cookson con poca fortuna “el gen del asma”, (cadena β del RF ϵ I), en el 12 (IFN- γ , NO-sintetasa y STAT-6), y, en el 16 (receptor de IL-4). De todo lo expuesto, se deduce que la atopía es una condición **poligénica**, y que, por lo tanto, por ahora, las posibilidades de inducir una terapia génica como ocurre en algunas inmunodeficiencias primarias son remotas. De ahí que la IT se constituya en un aliado terapéutico invaluable en el paciente adecuado. Por otra parte, sin un marcador genético específico, el paciente atópico no puede ser identificado antes de desarrollar la sensibilización a un determinado alérgeno dado que la presencia de una IgE elevada por encima de los estándares poblacionales no indica necesariamente “enfermedad atópica”, pues ciertas parasitosis y otras condiciones infecciosas (p. ej. virus HIV, Epstein-Barr, sincicial respiratorio y sarampión), pueden modificar esos valores aunque sea transitoriamente. Los antecedentes heredo-familiares y personales suelen ser más ilustrativos de la constitución atópica del individuo, que, luego será confirmada o no con los exámenes de laboratorio específicos. O sea que, puede haber IgE elevada sin síntomas, pero ese nivel anormal puede ser predictivo de enfermedad, tal como lo sostuvo R. Nickel en 1977.

S. G. O. Johansson, en 2001, sostuvo que cerca del 40% de la población era atópica, y que la mitad de la misma desarrollaría una enfermedad clínica desde la rinitis hasta el asma bronquial, y que, con la polución ambiental creciente, en especial, en los grandes centros urbanos, la exposición continua a alérgenos favorecería el aumento de la prevalencia del asma. Estos alérgenos capturados por células presentadoras profesionales son transportados a los ganglios linfáticos de drenaje, son procesados y presentados a los linfocitos o bien son captados por inmunoglobulinas de membrana de los LB. Si el paciente tiene un fenotipo Th2 se induce la síntesis de citoquinas como IL-4 e IL-13 que favorecen el cambio (“switch”) de isotipo hacia la IgE específica para ese antígeno. (I. Scholl, 2005; F. D. Filchelman, 2005; L. Hummelshoj, 2007 y L. K. Poulsen, 2007). Ulteriormente, la IgE específica pasa a la circulación general y se une a los receptores de alta y de baja afinidad para ella ubicados en las células ya mencionadas. Estas células quedan entonces “sensibilizadas” para un encuentro futuro con el mismo alérgeno y desencadenar la cascada de hechos bioquímicos y clínicos característicos de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Esta fase de sensibilización conduce también a la generación de LT y de LB de memoria; éstos últimos se activarán en un nuevo contacto con el alérgeno y en presencia de LT colaboradores inducirán una mayor síntesis de IgE.

Los mediadores bioquímicamente activos provocan aumento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial y visceral e inflamación local, los cuales componen las manifestaciones clínicas de la alergia inmediata. Como consecuencia de los cambios fisiopatológicos inducidos por los

mediadores químicos liberados durante la fase aguda de la reacción alérgica, y por la persistencia de los mismos, se producen modificaciones duraderas (desde horas hasta días) en los tejidos afectados (mucosas respiratoria y digestiva y la piel), que pasan a constituir la llamada fase tardía dependiente de la IgE, para diferenciarla de la respuesta tardía del tipo IV de Gell & Coombs macrófago-linfocito dependiente. Estas citoquinas Th2 (p.ej. IL-5) inducen eosinofilia tisular, y la liberación de mediadores inflamatorios de los eosinófilos (R. Valenta, 2002). Si bien hay datos que avalan que la IL-4 promueve la diferenciación de los LTCD4 hacia el fenotipo Th2 (R. Seder, 1994), hay disenso en relación a cuáles son las células que sintetizarían tempranamente la IL-4. Investigaciones recientes proponen que los basófilos serían potentes células presentadoras, que, selectivamente inducirían células Th2 pues expresan moléculas de clase II y CD80/86, y capturan proteínas intactas, las procesan y producen IL-4. (K. Nakanishi, 2010). Otros autores refutan estos hallazgos aunque sostienen que los basófilos, en realidad, más que como CPA cooperarían con las células dendríticas en la orientación de la diferenciación de los LTCD4+ en el perfil funcional Th2. La identificación de diversos subgrupos de células dendríticas aportó mecanismos supletorios por los cuales pueden controlar el desarrollo de los LT hacia el linaje Th1/Th2. A estas células se agregan en un infiltrado celular muy abundante, macrófagos, monocitos, eosinófilos, plaquetas, fibroblastos y polinucleares neutrófilos, que, ante la presencia de la IL-8 son capaces de provocar la netosis, forma muy peculiar de necrosis celular (“neutrophil-extracellular-traps”), con gran destrucción de los núcleos de las células epiteliales y de la mucosa. Este infiltrado inflamatorio observado en las biopsias de mucosa bronquial de los asmáticos crónicos redefine a esta condición clínica originariamente atribuida a la contracción de las fibras musculares, al edema de la mucosa y a la secreción mucoide propia de la hipercrinia y discrinia clásicas. Esta cronificación lleva con el tiempo a la reparación fibrótica de la vía aérea merced al efecto del TGF- β con las consecuencias espirométricas documentadas en el patrón restrictivo de los hallazgos. Esta situación nos obliga éticamente a replantear la metodología inmunológica que, sumada a la farmacológica pretenden mejorar notablemente el cuadro clínico del enfermo. (11-12-18-19-20-21-22-23).

Anticuerpos IgG asimétricos.

Cuando se establece la dinámica de la respuesta inmune humoral ante la agresión de un antígeno exógeno o endógeno, acontecen numerosas modificaciones en la calidad y en la cantidad de los anticuerpos sintetizados. Ya en 1935, Heidelberger y Kendall señalaron que, en los sueros inmunes se producían anticuerpos que no eran capaces de formar complejos insolubles con el antígeno, mientras que podían bloquearlo o bien co-precipitar en presencia de anticuerpos precipitantes de la misma especificidad. A estas moléculas se las bautizó, originariamente, anticuerpos co-precipitantes. Con los estudios bioquímicos ulteriores estas moléculas se redefinieron como moléculas de IgG asimétricas. Se caracterizan por la existencia de un residuo hidrocarbonado del

tipo **oligomanosa** en uno de los fragmentos Fd (J. Leoni, 1986; M. Labeta, 1986).⁽²⁶⁻²⁷⁾ Esta característica provoca un impedimento estérico en la unión del paratope al epítipo antigénico determinando la univalencia funcional de estos anticuerpos. La existencia de este hidrato de carbono es el responsable de la funcionalidad anómala de las moléculas asimétricas, y fue certificado por el tratamiento de la IgG con endo- β -N-acetil glicosidasa H, enzima que rompe la unión del resto oligosacárido a la molécula proteica, y las convierte en moléculas capaces de formar complejos insolubles con el antígeno. (J. Leoni, 1996). La existencia de moléculas de IgG asimétricas al igual que todas sus propiedades biológicas fueron descritas en varias especies animales (ratón, rata, cobayo, conejo, oveja, caballos y vacas) en sus sueros, y en otros flúidos biológicos, y, también en el tejido placentario humano, así como, en todas las subclases de las inmunoglobulinas de estas especies estudiadas. (R. A. Margni, 1972, 1977, 1998; I. Malan Borel, 1991; G. Gutiérrez, 2001). Dada su univalencia funcional, los anticuerpos asimétricos actúan como bloqueantes del antígeno siendo incapaces de formar los complejos necesarios para la activación de los mecanismos inmunes efectores que conduzcan a su eliminación. (R. A. Margni, 1972, 1977 y 1998; I. Malan Borel, 1991; G. Gutiérrez, 2001). Estos anticuerpos no fijan el complemento por la vía clásica, no inducen la fagocitosis ni son opsonizantes y no inducen la reacción de Arthus. (E. Cordal, 1973; R. A. Margni, 1974, 1977, 1983, 1998; S. Goerdts, 1999; A. Canellada, 2002; M. Cortés, 2008).⁽¹³⁻¹⁴⁻¹⁶⁻¹⁷⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸⁻³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴²⁾.

Utilizando la técnica de fijación del complemento y de depuración antigénica, se comprobó que si ambos tipos de anticuerpos, simétricos y asimétricos, se hallan en la misma muestra de suero, compiten por el antígeno, y el resultado final de la reacción estará dado por la proporción en la que ellos se encuentren. Sin embargo, en los ensayos de neutralización se halló que las moléculas de IgG asimétricas, eran 3 veces menos eficientes que las simétricas. (S. Miranda, 1992).⁽²⁸⁻³⁰⁻³¹⁾ Experimentos realizados en conejos inoculados repetidamente con ovoalbúmina soluble y ovoalbúmina particulada demostraron que, si el antígeno es soluble, los anticuerpos asimétricos representan del 15 al 20 % del total de los anticuerpos sintetizados en el transcurso de la respuesta inmune. Al utilizar como inmunógeno a la ovoalbúmina polimerizada u ovoalbúmina fijada a un soporte particulado (p. ejem. bacteria), se observó que el estado de agregación o particulado del antígeno cambiaba la evolución de la respuesta inmune con un claro predominio de las moléculas IgG asimétricas. (A. Parma, 1984; R. A. Margni, 1986 y 1998; T. Gentile, 2004). Teniendo en cuenta estas propiedades biológicas si los anticuerpos asimétricos son específicos para los antígenos propios su papel será **beneficioso** para el enfermo, como se ha visto en algunas enfermedades **autoinmunes**. Así, en la artritis reumatoidea experimental inducida por el colágeno tipo II en las ratas, se observó la síntesis de anticuerpos asimétricos con la misma especificidad durante el período de remisión de la enfermedad (M. Cortés, 2008). Por otro lado, si los anticuerpos asimétricos son específicos para agentes agresores extraños como sucede en las infecciones bacterianas y parasitarias crónicas, el predominio de estos anticuerpos es perjudicial para el huésped, ya que los mismos bloquean al

patógeno, sin favorecer su eliminación, y, por ende, facilitar su supervivencia y la cronificación de la infección. (S. Hajos, 1982; R. A. Margni, 1983; A. Parma, 1984; C. Carbonetto, 1986; S. Venturiello, 1996). La protección de los antígenos extraños por los anticuerpos IgG asimétricos **no siempre** resulta perjudicial para el huésped, como en las enfermedades alérgicas-atópicas, y en la **preñez**, donde los anticuerpos asimétricos ejercerían un efecto beneficioso. (I. Borel, 1991; T. Gentile, 1992; R. A. Margni, 1998; G. Gutiérrez, 2005; V. Dubinsky, 2008; G. Barrientos, 2009). ⁽¹¹⁻²⁴⁾

La mayoría de los estudios que posibilitaron avanzar en el conocimiento de las propiedades y factores reguladores en la producción de las moléculas IgG asimétricas se realizaron en cultivos de hibridomas-murinos. Los estudios estructurales sobre las moléculas de IgG segregadas por los diferentes hibridomas, demostraron que estas moléculas exhiben glicosilación asimétrica en la región Fab. (L. Morelli, 1989; 1993). La presencia de hidratos de carbono adicionales en los Fab de la inmunoglobulina modifica sus propiedades y funciones. No obstante, los mecanismos moleculares que llevan a la presencia o ausencia de estos N-glicanos no fueron aún totalmente esclarecidos. (M. B. Prados, 2011). Es factible separar las moléculas de IgG simétricas de las asimétricas utilizando columnas de concanavalina-A-Sepharosa como inmunoabsorbente (M. Labeta, 1986; J. Leoni, 1986), teniendo en cuenta la diferente afinidad que poseen por la lectina concanavalina-A, pues esta lectina se une a los residuos de α -D-manosa presentes en los oligosacáridos del tipo oligomanosa e híbridos. ⁽²⁹⁻³²⁻³³⁻³⁴⁾

Por su parte, varios experimentos demostraron la participación de la IL-6 en la inducción de la síntesis de los anticuerpos asimétricos (G. Gutiérrez, 1998), y, la relación entre el aumento de las proteínas del estrés, y la producción de este tipo de moléculas de IgG. Las proteínas del estrés actuarían como chaperonas, y modificarían el plegamiento de las proteínas sintetizadas por los LB durante el procesamiento antigénico o durante el plegamiento de la cadena de la IgG de manera de exponer nuevas secuencias de glicosilación en la cadena peptídica. (S. Miranda, 2001 y 2005). Los anticuerpos son glicoproteínas; la molécula de la IgG posee, por lo menos, un carbohidrato con una unión N-glucosídica en un residuo de Asn (297) ubicado en el dominio constante de la cadena pesada (C γ 2). Este carbohidrato es complejo y está muy conservado en las diferentes especies. (T. W. Rademacher, 1988). También se hallan oligosacáridos en las regiones hipervariables de los 2 Fab. (A. Wright, 1993). El oligosacárido del Fc de la IgG juega un importante papel en sus propiedades biológicas, por ejemplo, su velocidad de depuración, inmunogenicidad, estabilidad, velocidad de proteólisis, unión al C1q del complemento y ADCC o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. (A. Solthys, 1994; H. W. Schroeder, 2010; R. M. Anthony, 2010).

En varias patologías, se describieron alteraciones de la glicosilación de la IgG; en la artritis reumatoidea, en el LES y en la enfermedad de Crohn, la IgG carece de ácido siálico o de galactosa, hallazgo similar en la nefropatía por IgA con disminución de la depuración de ésta de la circulación. (H. W. Schroeder, 2010). La existencia de N-glicanos en los Fab de la IgG afecta -en más o en menos- la afinidad, la estabilidad y la actividad biológica de la molécula, tal como lo demostraron varios autores, entre ellos R. A. Margni del IDEHU (Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral de la

Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA.) desde la década de 1970, quien los bautizó como “**anticuerpos asimétricos**”.

En la respuesta inmune a los antígenos (alérgenos) solubles la IgG asimétrica representa de un 10 a un 15 % del total de los anticuerpos sintetizados, porcentaje que se incrementa si el antígeno es particulado. ^{(43-44-45).}

G. Gutiérrez (2001) señaló que la citoquina involucrada en la síntesis específica de estos anticuerpos era la IL-6, que, también participa en la glicosilación de las proteínas de la fase aguda. A. Canellada (2002) demostró que la sumatoria de IL-4, IL-6 e IL-10 recombinantes aumentaba la proporción de IgG asimétrica producida los LB aislados de placentas humanas, y por las células de un hibridoma. G. Barrientos (2009) señaló una correlación positiva entre el aumento sérico de la IL-10 y el incremento de la IgG asimétrica en mujeres gestantes. Los LT-reg-CD4+CD25+ alérgeno específicos al ser estimulados por la IT específica generan IL-10 que modula la respuesta Th2 inducida por el alérgeno, y reorienta la respuesta hacia la síntesis de **anticuerpos bloqueantes**. (K. T. Nouri-Aria, 2004; A. M. Ejrnaes, 2004; M. Akdis, 2006; C. Möbs, 2010). Los anticuerpos asimétricos se determinan por columnas cromatográficas de afinidad con Concanavalina-A, dado que, los α -D-manopiranosil, α -D-glucopiranosil y los residuos estéricamente relacionados, se unen a la Concanavalina-A-Sepharosa. La proporción de IgG que se fijó a la Con-A se deduce mediante la relación entre la IgG que no se unió a la Con-A-sepharosa (IgG simétrica) presente en el sobrenadante de la absorción y la IgG total. La ecuación es: % IgG unida a Con-A = $100 - (\text{DO IgG no fijada a la Con-A} / \text{DO IgG total}) \times 100$. En un trabajo reciente con el Dr. José Dokmetjián del IDEHU hemos detectado entre un **17 y un 25 % de anticuerpos IgG asimétricos** en sujetos atópicos vacunados con aeroalérgenos, durante 3 años consecutivos acompañados de mejoría clínica ostensible.

La O.M.S. y las vacunas alérgicas. ^{(1).}

Dice la O.M.S. que “la IT con alérgenos consiste en administrar cantidades gradualmente crecientes de un extracto alérgico a un sujeto alérgico para mejorar la sintomatología causada por la exposición posterior al alérgeno causante.” **“La IT es el único tratamiento que puede alterar el curso natural de las enfermedades alérgicas y puede impedir el desarrollo de asma en los pacientes con rinitis alérgica.”** Estas 2 aseveraciones constituyen un sólido basamento para el estudio pormenorizado del paciente alérgico-atópico y la instauración de la IT si correspondiere dejando de lado las críticas y las objeciones que durante décadas la denostaron.

Se define “**extracto alérgico**” a la preparación de un alérgeno obtenido mediante extracción de los constituyentes activos de sustancias animales o vegetales en un medio adecuado. Llámase “**producto alérgico**” al producto biológico incluyendo extractos alérgicos, y otros que son administrados al hombre para el diagnóstico, prevención y tratamiento de la alergia y de las enfermedades alérgicas. Conceptos emanados por la FDA (Food & Drug Administration) en 1985; 21 CRF Parts 600.610 and 680 –Docket

n° 81-N-0096- Federal Register: Allergenic extracts: Implementation of efficacy review. En la Farmacopea Europea (Allergen products o Producta allergenica 1997; 1063-1068), se define como “producto alergénico” al preparado farmacéutico, que deriva de vacunas de materiales existentes en la Naturaleza que contienen alérgenos, y, que, son sustancias que causan y/o provocan enfermedad alérgica (hipersensibilidad).

Con todos estos antecedentes el Comité de la O.M.S. reunido en Ginebra, acordó el nombre de “**vacuna alergénica**”, en lugar de extracto o producto alergénico, a la solución que se utiliza en el tratamiento convencional para la atopía. Las **vacunas alergénicas** fueron estandarizadas de diferentes formas, sin embargo, solamente se deberían emplear para el diagnóstico alergológico e **IT** aquellas en las que se especifica la potencia total y la concentración de cada alérgeno individualmente. Las unidades empleadas son: las **PNU** o unidades de nitrógeno proteico iniciadas en el Centro de Alergia del Hospital de Clínicas por la Doctora en Bioquímica Ethel Anecchini (1922-2011) con el método del micro-Khejdahl, que consideraba al concentrado como poseedor de 10.000 unidades; las **AU** o unidades de alergia (de los EEUU) basadas en las pruebas in vitro, reemplazadas por la FDA, por las **BAU** o unidades bioequivalentes de alergia vinculadas con la reactividad cutáneas in vivo; las **BU** o unidades biológicas; las **IU** o unidades internacionales, y, por fin, los miligramos de proteína por mililitro (mg/ml), que empleamos actualmente aplicando métodos como el de Lowry o el de Bradford para su ulterior determinación.

En 1911, Leonar Noon, de Londres, publicó un breve artículo en The Lancet sobre las inoculaciones preventivas para el tratamiento de la fiebre del heno (polinosis). Con un extracto acuoso de Phleum que había preparado, verificaba la sensibilidad de sus pacientes a una instilación conjuntival en función de la respuesta inflamatoria local que se producía. Con este método determinó la “fuerza del extracto”, que, según él correspondía a 0,1 mg de polen en granos. Comenzó las inoculaciones con dosis muy pequeñas cada 2 semanas por vía subcutánea, y observó las reacciones de los ojos para determinar la protección contra la “toxina” del polen. Al disminuir la reacción ocular, Noon incrementó 100 veces la concentración del polen y prosiguió con el experimento. Comprobó que, a pesar de estar en la estación polínica, sus pacientes no sufrían sus ataques anuales de fiebre del heno. Como Noon no se encontraba bien de salud, y no quería postergar sus experimentos, invitó a su colega Joseph Freeman a que prosiguiera con ellos. Este último publicó el mismo año, y en la misma revista sus resultados con 20 polínicos, 14 de los cuales habían mostrado un resultado muy satisfactorio sin síntomas al año de las vacunaciones, mientras que los 5 restantes (uno había abandonado) continuaban con síntomas más atenuados para la evaluación de la época. Ambos autores coincidían en que estos pacientes eran sensibles a la “toxina” del polen, y que las inoculaciones generaban “antitoxinas” que mejoraban su cuadro clínico. Se hallaban muy influidos por los conceptos consagrados en el siglo anterior, ya que las bases de la alergia atópica apenas acababan de ser delineadas por el pediatra vienés Clemens von Pirquet en 1906. Hacia 1918, el norteamericano R. A. Cooke sostuvo que era creencia extendida que, tanto la fiebre del heno como el asma

bronquial, que asimilaba a la anafilaxia de Richet y Portier, se debían a la producción de anticuerpos específicos contra los pólenes transportados por el aire, así como contra otros elementos animales y aun alimentarios. Se adelantó así 46 años a la confirmación de Voorhorst del papel de los ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* en el asma humana. No obstante, se instaló el vocablo “desensibilización” para designar la técnica de Noon y Freeman, como reminiscencia de los trabajos de Besredka y Steinhart sobre toxinas y antitoxinas durante el siglo anterior. No se la consideraba hasta entonces un verdadero fenómeno inmunológico, sino una técnica que inducía una especie de **tolerancia** al agente ofensor, que era mantenida por las inyecciones semanales con la consecuente mejoría de los síntomas.

En 1922, el propio Cooke, en una suerte de autocrítica de su tratamiento, propuso el término “hiposensibilización” tras haber comprobado que, si bien en la mayoría de los casos tratados la mejoría era casi total, en otros no se observaba un resultado tan venturoso. Solo 50 años después Harley demostraría que el tratamiento era eficaz, al corroborar, además de la mejoría de los síntomas, la negativización de las pruebas cutáneas con el alérgeno ofensor, y aun de las pruebas conjuntivales, que para ese entonces se consideraban de gran margen de sensibilidad a los aeroalérgenos, sin sopesar demasiado si el ojo estaba en condiciones de soportar tal ensayo diagnóstico (glaucoma).

En 1921, Prausnitz y Küstner demostraron que la sensibilidad anafiláctica podía ser transferida por el suero de un paciente sensible a un ser humano insensible o virgen de sensibilidad a determinada sustancia. Para la reacción de Prausnitz-Küstner, (P-K) se inyecta por vía intradérmica el suero “sensible” no calentado a un no alérgico, y 24 horas después se inyectan en la misma zona pequeñas cantidades del alérgeno. Si aparecen eritema y numerosas pápulas a veces pruriginosas, la prueba es positiva. El propio Küstner se sometió a ella, pues era alérgico al pescado. De Besche extendió en 1923 el abanico de alérgenos, al comprobar por medio de esta reacción la sensibilidad a otros aeroalérgenos. En 1935, Cooke demostró que el suero de personas vacunadas con polen de *Ambrosia* protegía a las personas sensibles a éste durante la estación de polinización, que no habían recibido vacunaciones previas. Este “factor sérico” también era capaz de bloquear la prueba de P-K clásica. En aquel entonces, tal “factor” se ubicaba en la fracción “seudoglobulina”, antes de los importantes experimentos de Tiselius en 1939, y de Kabat y Meyer con posterioridad, que caracterizaron las diferentes inmunoglobulinas séricas, hasta los de Ishizaka y Johansson en 1966. Loveless bautizó en 1940 a estos anticuerpos como “bloqueadores”, dado que resistían el calentamiento a 56° C, se descartó el sistema complemento, y ulteriormente la IgE. En la década de 1950 comenzó a cuestionarse la ausencia de control crítico en las observaciones relacionadas con la desensibilización. Así, los estudios de Feinberg (1952), Frankland (1954), Johnstone (1957), Lowell (1963), Franklin (1965) y Fontana (1965) corroboraron la eficacia de la vacunoterapia polínica. Cabe destacar el seguimiento pediátrico de Johnstone a lo largo de 14 años, que registró un 68% de remisión total del asma infantil, frente a escasa mejoría en el 19% y reacción nula en

el 7%. En sus series de 5 años de tratamiento de niños de diferentes edades, Fontana constató el alivio de los síntomas que había observado inicialmente Johnstone. Desde 1960 comenzaron a incorporarse los estudios complementarios de laboratorio para valorar los datos inmunológicos. Van Arsdel y Middleton (1961) iniciaron la cuantificación de la histamina liberada por los leucocitos en presencia del antígeno específico. Lichtenstein y Osler (1964) mejoraron la técnica anterior e hicieron posible la detección de la histamina por la desgranulación de los basófilos. King (1964) dio paso a la estandarización de los alérgenos al comprender que estos son glicoproteínas complejas, que poseen regiones que no son inmunodominantes. Norman y Rhyne (1966) comenzaron a utilizar el vocablo **IT** al darse cuenta de que la desensibilización implicaba varios procesos y mecanismos inmunitarios más allá de la existencia de un anticuerpo IgG bloqueador. Pruzansky y Patterson (1967), Lichtenstein (1968) y Sadan (1969) corroboraron los estudios anteriores y revalorizaron el papel de la IgG específica en la mejoría clínica de los atópicos. Levy y Osler (1967), Ishizaka y Johansson (1967), Wide y Bennich (1967), Ceska (1972), Yunginger y Gleich (1973) y Gleich (1977) estudiaron la biología de la IgE y posibilitaron su detección sérica, lo cual puso fin a numerosas especulaciones acerca de las propiedades fisicoquímicas de esta "reagina". Rocklin (1974 y 1980) incursionó inteligentemente en la participación de los linfocitos en la respuesta alérgica, y en sus cambios tras la desensibilización. Naclerio (1983) sentó un hito al estandarizar las pruebas desencadenantes nasales con el antígeno ofensor, y la ulterior cuantificación de los mediadores químicos involucrados en la inflamación alérgica.

Creticos (1985) ratificó los hallazgos anteriores y detectó modificaciones significativas con la **IT**. Platts-Mills (1976 y 1979) describió anticuerpos de los isotipos IgG e IgA específicos en las secreciones nasales, o sea, la producción local de tales anticuerpos. Aas publicó en 1971 un meduloso estudio doble ciego con polvillo habitacional en el que confirmó su utilidad sobre la hiperreactividad bronquial. En 1978, Hunt publicó sus conclusiones acerca de la indudable utilidad de la **IT** con venenos de insectos (Hymenópteros) en aquellos pacientes, profesionales o no, que habían sufrido episodios graves de anafilaxia ante la picadura de una abeja o de una avispa. Debe alcanzarse una dosis vacunante útil de 100 mcg para lograr un título protector de IgG específica. No ha de emplearse un extracto de cuerpo entero, pues se demostró su incapacidad para generar anticuerpos protectores. Ya en su momento, Stull y Cooke (1940) practicaron **IT** con pólenes en fresco y con adyuvantes como el alumbre de potasio; los resultados fueron similares, pero las reacciones locales con estos últimos fueron más notables, aunque la comodidad de las menores aplicaciones resultó un atractivo insoslayable. Estos autores también ensayaron con tirosina, con formolización, con acetilación y con calentamiento, pero la síntesis de anticuerpos IgG protectores fue menor, y en algunos casos casi irrelevante.

Marsh (1970) creó los "alergoides" al tratar el antígeno con formol únicamente, y evidentemente modificó la alergenicidad, pero no la inmunogenicidad. Pegelow (1984) y Corrado (1989) publicaron sus hallazgos sobre la utilidad de la copulación

del antígeno con alginatos. Fuchs y Strauss (1959) utilizaron piridina, que produjo reacciones locales importantes que obligaron a suspenderla a pesar de comprobarse la síntesis de anticuerpos. Miller (1974) empleó glutaraldehído y tirosina con idénticos resultados. De estos antecedentes históricos de la evolución de la **IT** se desprende que las inyecciones subcutáneas con alérgenos acuosos, son las que se toleran mejor y muestran escasos efectos adversos locales, y muy pocos generales o sistémicos, generalmente debidos a imprudencias negligentes del profesional, que indica la dosis y la concentración vacunantes. El ulterior secuenciamiento aminoacídico de las proteínas abrió nuevas posibilidades para la síntesis de los alérgenos. El clonado de genes ofrece mayor facilidad para obtener nucleótidos e, indirectamente, la secuencia de las proteínas. El clonado posibilita registrar por homología los péptidos que reaccionan con los LT y producir proteínas recombinantes. También es factible estudiar la estructura terciaria de los alérgenos aplicando la cristalografía de rayos X y la resonancia nuclear magnética. Los métodos usados para el estudio de las bibliotecas de ADN con anticuerpos IgE o anticuerpos monoclonales o policlonales de ratón se desarrollaron rápidamente; así, podrían producirse proteínas recombinantes de todos los péptidos alérgénicos inmunodominantes. La única limitación sería -por el momento- su elevado costo para la vacunoterapia del paciente. Estos métodos han permitido identificar algunas familias interesantes, como la de las serina-proteasas, las profilinas, las lipocalinas y el grupo subtilasa. Estas enzimas pueden llegar a presentar cierta homología entre sus estructuras y su papel como antígenos activos. De esta manera, Der p 1 es capaz de clivar *in vitro* al CD23 y al CD25, lo cual modificará sin duda la dinámica de la respuesta inmune humana. (Hewitt, 1995, y, Comoy, 1998). No obstante, no todos los alérgenos son enzimas, y por ende, su relación con los RcT y con los RcB necesita mayor información (Fel d 1 y Der p 2). Empleando secuencias aminoacídicas primarias de un alérgeno (Fel d 1), es posible hacer plegamientos que permitan estudiar las interacciones con el RcT y con las moléculas de clase II del C.M.H. y alterar la respuesta T. Los epítomos reconocidos por el RcB son conformacionales y no todos pueden gatillar así una respuesta dependiente de IgE. Las dificultades de la terapia con péptidos en seres humanos, superadas por los resultados hallados por el Dr. Krikor Mouchián en su Tesis Doctoral de 2011 (con los péptidos **33** y **38** del pólen de la Gramínea *Lolium perenne*), podrían estar vinculadas con estas posibilidades: **1**): que el péptido elegido no sea relevante para la activación; **2**): que los péptidos sean rápidamente clivados o eliminados *in vivo* y no interactúen con el sistema inmunitario, y, **3**): que, aunque los péptidos sean presentados correctamente a los LT no generen la respuesta adecuada.

Para la **IT** podría ser necesario emplear vectores (un fago) o adyuvantes proteicos o no. En una experiencia realizada en 1990, obtuvimos anticuerpos IgG específicos al emplear una fracción soluble de 52 kDa del hongo *Penicillium notatum* (Allergol et Immunopathol, 1990; 18: 301-307). La técnica para expresar proteínas recombinantes se desarrolló rápidamente en los últimos años con el empleo de vectores bacterianos o levaduras. En la actualidad se pueden producir cantidades importantes de estas proteínas recombinantes muy similares a las naturales, pero con menos posibilidades

de producir anafilaxia. Se propusieron 3 enfoques para modificar estas proteínas: **a)** la expresión natural de isoformas que son menos reactivas con la IgE; **b)** el uso de sitios mutagénicos directos que alteran los epítomos que unen los anticuerpos, y, **c)** la expresión de grandes polipéptidos o fragmentos de la molécula. Una vez que la molécula es clonada, es posible alterar específicamente el gen, y modificar así las estructuras primaria, secundaria y terciaria de la proteína recombinante. La posibilidad de liberar genes en los pacientes creó notables expectativas para la terapia génica en enfermedades causadas por la pérdida de un producto simple de un gen (v.g. algunas inmunodeficiencias primarias).

Sin embargo, subsisten problemas mayores relacionados con el mantenimiento de la expresión de ese gen en el tejido seleccionado, y con la prevención del rechazo de los vectores virales que transfieren el gen. Los plásmidos han sido tecnificados para incorporar una amplia variedad de genes eucarióticos. Los plásmidos manipulados para promover el control de la iniciación de la transcripción pueden ser específicos de tejido o inducibles bajo circunstancias particulares. Algunos genes o partes de genes pueden incorporarse dentro del plásmido; así, podrían producirse vacunas de ADN para una proteína total, para una proteína parcial o para parte de una de ellas. Se han ensayado plásmidos codificados con Hev b 5 del látex, con Ara h 2 del maní y con Der p 2 del ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* en modelos animales, con resultados contradictorios en lo relativo a la respuesta inmune específica, pero con reacciones adversas no alérgicas, que deberán ser adecuadamente valoradas antes de aplicar esta tecnología al ser humano. El empleo de señales inmunoestimulatorias ligadas a las proteínas constituyó toda una sorpresa investigativa. (CRISPR/cas9).

Así, la vacunación de ratones con plásmidos que contenían la proteína de la β -galactosidasa impidió la síntesis de una IgE específica. Estas señales o SIS (por specific Immunostimulatory sequences) son segmentos cortos de ADN con una secuencia purina-purina-citosina-guanosina-pirimidina-pirimidina, en la que la citosina no está metilada. Un grupo de investigadores señaló recientemente que, la inmunomodulación debida a la BCG y al adyuvante de Freund completo podría depender de SIS bacterianas que estimularían a los macrófagos a segregar IL-12.

En ratones, se comprobó que la inoculación de SIS antes de suministrar un antígeno producía una disminución de los Th2 y de sus citoquinas, al igual que de la eosinofilia. Con un antígeno extraído de la cucaracha *Periplaneta americana* logramos modificaciones en los valores de los anticuerpos específicos IgE e IgG al igual que las citoquinas IL-2, IL-4 e IL-4R en varios seres humanos atópicos sensibles a glucoproteínas del insecto. (J. Invest. Allergol. Clin. Immunol., 1999; 9: 299-304.)

El rápido desarrollo de tecnologías modernas para el análisis del ADN como de las proteínas posibilita mejores métodos para la estandarización de las vacunas alérgicas. Muchos péptidos de los pólenes, de los ácaros del polvillo habitacional, de las cucarachas, de los epitelios de los animales domésticos, de los Hymenópteros y de los alimentos, han sido clonados y expresados como proteínas recombinantes homogéneas. De esta manera, se puede caracterizar a la vacuna alérgica en términos del contenido en los alérgenos mayoritarios (en ng o μ g), lo cual permite controlar

con precisión la homogeneidad de cada lote. La composición de la vacuna puede determinarse por diversos métodos, tales como, el isoelectroenfoque, la electroforesis SDS-PAGE, la inmunotransferencia con IgE, y la radioinmunolectroforesis cruzada (CRIE). (J. Bousquet, 1994). En el Japón, las vacunas alergénicas están estandarizadas por la cuantificación del alérgeno mayoritario por su actividad biológica y se etiquetan en **JAU** (Unidad Japonesa de Alérgeno).

La Farmacopea Europea dice que “los productos alergénicos para la **IT** pueden ser tanto vacunas no modificadas como vacunas modificadas químicamente y/o por adsorción en distintos vehículos”. Las vacunas pueden ser acuosas, depot y modificadas. Las primeras son mezclas heterogéneas de alérgenos y materiales no alergénicos pudiendo estar estandarizadas y emplear alérgenos inhalatorios y venenos, generalmente, medidos en mg/ml de proteínas.

Las depot pretenden incrementar la inmunogenicidad y disminuir los efectos secundarios modulando el sistema inmune, y manteniendo la eficacia clínica. Los alérgenos estructuralmente alterados están todavía lejos de ser aclarados. La modificación física incluye la adsorción con hidróxido de aluminio, fosfato cálcico, tirosina y liposomas. Los llamados alergoides son vacunas modificadas con formaldehído, glutaraldehído y alginato. Otras no polimerizadas con metoxipolietilenglicol se revelaron menos eficaces que las anteriores. Se han asociado ambos métodos de modificación para incrementar la inmunogenicidad y la comodidad de inoculaciones mensuales en lugar de semanales aunque se han descrito reacciones adversas locales con la formación de lesiones granulomatosas, por la histopatología de las mismas en las preparadas con piridina y tirosina. La utilización de glicerol como conservante, no así la de albúmina sérica, puede prevenir en cierto modo la degradación por proteasas.

Las mezclas de alérgenos en un mismo vial para facilitar la administración en un paciente polisensibilizado es una práctica frecuente, por razones económicas y de comodidad. Sin embargo, varios autores como H. S. Nelson, 1981 y 1996; R. E. Esch, 1992; T. R. Kordash, 1993), y entre nosotros, la Doctora en Química Silvia G. Irañeta, (2011), demostraron que, las proteasas de algunos alérgenos son deletéreas para las proteínas de otros alérgenos, en especial, las de los ácaros, cucarachas y hongos, pues clivan a los epitopes de alérgenos polínicos. Estos hallazgos permitirán replantearse la estrategia terapéutica a utilizar para evitar estos perjuicios. Por ello, la OMS, aconseja las vacunas de una sola fuente de material antigénico o en su defecto una mezcla de alérgenos relacionados entre sí, como podrían ser varios pólenes integrantes de la familia Gramíneas o con pólenes de árboles caducifolios o con pólenes de Ambrosia. La utilidad del empleo de péptidos aislados por columnas cromatográficas del pólén de *Lolium perenne* en la **IT** quedó sólidamente confirmada en la Tesis de Doctorado del Dr. Krikor Mouchián, (2011), lo cual abre una estrategia más exquisita en la administración de moléculas muy purificadas de un material que contiene elementos no antigénicos, y que se administran en la **IT** convencional.

La eficacia de la **IT** subcutánea, más allá de un pasado de empirismo y fe, fue asazmente demostrada por estudios controlados randomizados a doble ciego con placebo en los centros más importantes del mundo, tanto en Europa como en los Estados Unidos.

La **IT** es específica para el antígeno administrado, y, antes de instaurarla, se requiere una valoración clínica completa del paciente. La **IT** con dosis bajas suele ser ineficaz aunque es la recomendación inicial de todo tratamiento; por su parte, las vacunas con dosis muy elevadas están relacionadas con reacciones adversas tanto locales como sistémicas; éstas constituyen una emergencia médica que deberá obviarse con un control más cercano de la tolerancia del paciente, asumiendo que cada uno de ellos es una historia propia aún ante el mismo alérgeno y con similares dosis. Los estudios de **IT** con alérgenos de Ambrosia, Gramíneas, gato, ácaros y venenos de Hymenópteros, aportan buenas pruebas de que una dosis de mantenimiento de 5-20 µg del alérgeno mayoritario por inoculación se asocia con una mejoría significativa en la puntuación de los síntomas del paciente. Con respecto a la duración de la **IT**, los autores no establecen un período definido, sino que en general, recomiendan un tratamiento entre 3 y 5 años, con inoculaciones semanales en dosis progresivas hasta los 5-20 µg por dosis observando críticamente la tolerancia y la respuesta clínica.

Ante reacciones adversas locales o empeoramiento sintomático la dosificación no será incrementada, y, por el contrario se disminuirá hasta aquella tolerada sin problemas aunque se prolongue el tiempo de tratamiento. Los fármacos proporcionan un tratamiento sintomático, mientras que la evitación del alérgeno y la **IT** son las únicas modalidades terapéuticas que tienen la posibilidad de modificar el curso natural de la enfermedad. Así sucede en la **IT** con los venenos de abeja y de avispa que mejoran la situación clínica de los afectados; por extensión, aunque no existen tantas publicaciones como con los anteriores, los extractos de hormigas colorada y negra (géneros *Solenopsis* y *Pogonomyrmex*), también resultaron eficaces en su administración crónica superando la hipersensibilidad previa. En estos casos, la pureza de los antígenos es menor que aquella de los señalados anteriormente habida cuenta de la escasez de casos clínicos existentes y del interés de la industria farmacéutica para elaborarlos. Nobleza obliga señalar que determinar la taxonomía de la hormiga o de otro insecto poco común en una determinada zona geográfica, también conspira contra el interés de desarrollar una vacuna alérgica muy purificada en su calidad proteica. La dosis de mantenimiento establecida por convención en el caso de veneno de abeja es de 100 mcg que nunca se debe superar, considerando los diversos esquemas terapéuticos existentes para esta especial **IT** como son los rápidos, ultra-rápidos y con internación en terapia intensiva con desensibilización en el día. No compartimos estas estrategias desensibilizantes por todos los riesgos absurdos que implican. Siempre hemos logrado buenos resultados con estos venenos utilizando una vacunoterapia subcutánea clásica.

La **IT** con extractos de hongos anemófilos fue observada por la OMS por la baja calidad de los mismos; estudios serios avalan a *Alternaria*, *Cladosporium* y *Aspergillus*, pero dudan de la utilidad de *Candida* y de *Tricophyton*. Sin embargo, nuestro equipo de investigación y asistencia ha empleado satisfactoriamente extractos de *Penicillium notatum*, *Rhizopus nigricans*, *Fusarium*, *Mucor mucedo*, *Dreschlera*, *Curvularia* y *Bipolaris australiensis*, en especial, en el diagnóstico y tratamiento de la sinusitis alérgica fúngica.

En su libro "Lecciones de Alergia", de López Editores, 1957, Guido Ruiz Moreno (1910-1979) señaló la utilidad de la vacunación con extracto de *Candida albicans* en mujeres afectadas de una candidiasis alérgica palpebral bilateral (lesión eczematosa deshabitada) como consecuencia de una candidiasis vaginal tratada eficientemente con antimicóticos, pero sin solución para su lesión cutánea lejana inducida por una exagerada reacción inmunológica del tipo IV de Gell & Coombs. Por su parte, la OMS también señaló la nula eficiencia de las vacunas bacterianas para el tratamiento de las rinitis y del asma sin considerar que los extractos con gérmenes muertos podrían actuar como adyuvantes inespecíficos al estimular la actividad macrofágica y de sus citoquinas, y que, al acompañar al alérgeno podrían potenciar la respuesta inmune específica.

Un meta-análisis de 20 ensayos clínicos de la IT con alérgenos para valorar la eficacia de esta forma de tratamiento en el asma reveló categóricamente la utilidad de la misma, y únicamente se necesitarían 33 estudios negativos con IT de iguales características metodológicas en los cuales también se midió el VEMS (FEV1) antes y después de la IT, para equilibrar los resultados positivos. La eficiencia a largo plazo de la IT es variable según el alérgeno empleado; así, los pólenes logran varios años de remisión luego de la suspensión del tratamiento (entre 7 y 10 años) mientras que los alérgenos provenientes de insectos y hongos promueven una tolerancia entre 5 y 7 años luego de la suspensión del mismo.

Los factores de riesgo fueron tratados críticamente, y se sugirieron normas que enfatizan la formación de todo el personal implicado, tanto profesional como técnico, para evitar o controlar las reacciones adversas sistémicas y locales. Así, se señalan errores en las dosis, presencia de asma sintomática, alto grado de hipersensibilidad documentado por las pruebas cutáneas o por la IgE específica-RAST, empleo concomitante de fármacos beta-bloqueantes, inoculación de extractos de reciente preparación al igual que la inyección del alérgeno (v. g. pólenes) durante la estación de exacerbación de los síntomas. En todos los casos, el paciente deberá esperar por lo menos 20 minutos luego de la inyección en el consultorio, en el cual, estará disponible el material y los fármacos necesarios para tratar la emergencia anafiláctica: estetoscopio, tensiómetro, jeringas y agujas de diverso calibre, adrenalina 1/1000, antihistamínicos inyectables, glucocorticoides para la vía venosa, equipo para administrar oxígeno y para la administración de líquidos intravenosos.

El informe concluye señalando que se administran millones de inyecciones de IT anualmente. El riesgo de una reacción anafiláctica es extremadamente bajo aunque no menciona datos estadísticos en general ni por países. Sin embargo, cualquier tipo de reacción es inaceptable, y los médicos que la prescriben y/o administran deben instituir las medidas adecuadas a minimizarlas.

Podría ser útil volver al concepto de la "dosis óptima" ajustándola en las vacunas estandarizadas de mayor potencia. Hace hincapié luego a las otras vías de la IT que clasifica en 1): oral deglutida; 2): sublingual ingerida luego de 2 minutos; 3): sublingual escupida luego de 2 minutos; 4): nasal y 5): bronquial, ambas acuosas o en polvo. Para demostrar la eficacia de estas vías y poder compararlas con la inyección subcutánea,

para los autores la más útil y segura, señala algunas consideraciones sobre los diferentes proyectos de investigación, como ser, estudios a doble-ciego con placebo, vacunas alergénicas con dosis definidas, inclusión de las puntuaciones de síntomas y de las medicaciones que se empleen paralelamente en un protocolo adecuado de tratamiento. Advierte además que los profesionales deberán estar presentes durante la administración, pues en especial, los niños pueden ser los pacientes más difíciles de controlar en forma crítica y científicamente válida.

Con respecto a la vacunoterapia en los niños, el informe de la OMS, señala la controversia entre diversos autores, pues algunos aconsejan iniciarla en los mayores de los 5 años mientras que otros la recomiendan desde el año o a lo sumo desde los 2 años de edad. Los primeros acotan que no existen datos publicados suficientes que avalen iniciarla a edades muy tempranas. Sin embargo, consideramos que si el calendario nacional de vacunaciones en la Argentina recomienda, y obliga a vacunar a los infantes contra numerosos patógenos para el bien de su salud habida cuenta de las muertes infantiles evitables del pasado por esas infecciones, perfectamente su sistema inmune (salvo manifiesta y documentada inmunodeficiencia) está en condiciones de elaborar una respuesta específica contra algún aero-alérgeno que le provoca la signo-sintomatología respiratoria. En la década pasada, investigadores japoneses inocularon la BCG en niños atópicos para estimular a los LTCD4-Th1, y equilibrar a las poblaciones LTCD4-Th2 tan inquietas en el sujeto atópico. Sería interesante inocular conjuntamente con la BCG una pequeña dosis de antígenos del *Dermatophagoides pteronyssinus* en el recién nacido atópico para inducir tolerancia desde la edad temprana a esos alérgenos tan conspicuos en la alergia respiratoria.

La IT modifica la historia natural de la enfermedad, y cuánto más tempranamente se practique mejor será el resultado evolutivo de la enfermedad, en especial, en la transformación de la rinitis alérgica en asma bronquial. Por otro lado, está demostrado que la IT con un alérgeno determinado no evita la sensibilización a otros alérgenos (v. g. ácaros → gato) por lo cual las medidas higiénicas que instaure el médico deberán ser respetadas por los padres para evitar el contacto con otras fuentes potencialmente alergizantes. La IT es estrictamente específica contra los alérgenos detectados en el diagnóstico alergológico previo hubiere sido realizado éste por pruebas cutáneas (scratch, prick o intradermorreacciones) o por RAST (IgE-monoespecífica por RIA o ELISA). L. Jacobsen, 1995 y 1996; A. Des-Roches, 1995; D. R. Ownby, 1994.)

Aquí es donde la IT por la vía oral encuentra simpatizantes para evitar las inoculaciones repetidas en los niños. Con ese criterio deberíamos evitar las vacunas triples virales y/o bacterianas, sus refuerzos, o bien, la alergia a los Hymenópteros (v. g. abeja) en los infantes en los cuales la IT es una indicación precisa y sumamente beneficiosa. Afortunadamente, la vacunoterapia como método va ganando terreno en el tratamiento de las enfermedades alérgicas y no alérgicas existiendo proyectos de investigación muy adelantados con antígenos relacionados con otras patologías autoinmunes y neoplásicas (v. g. próstata, mama, riñón, etc). Un párrafo final correspondería a la IT con anticuerpos monoclonales humanizados anti-IgE o con mimotopos IgE. Esta glucoproteína juega un papel destacado en la patogenia de las

enfermedades alérgicas, y la inhibición de la respuesta a IgE evitando su síntesis o bloqueando la fase efectora por medio de anticuerpos neutralizantes anti-IgE debería tener un valor potencialmente terapéutico.

C. C. Vasella en 1994, señaló que los niveles elevados de anticuerpos anti-IgE al nacer parecen estar asociados con una menor predisposición a desarrollar patologías atópicas. S. Miescher en 1994, acotó que los anticuerpos anti-IgE humanos tanto inhiben como potencian la unión de la IgE a los receptores de baja afinidad o CD23, enfatizando la importancia de tales anticuerpos en la regulación de la síntesis de IgE, y en la liberación de los mediadores mastocitarios y de los basófilos, tal como lo señaló F. Shakib en 1994, probando que la IgG1 y la IgG4 anti-IgE modulaban la actividad de las 2 células citadas. L. Presta en 1994, señaló que un anticuerpo monoclonal humanizado de ratón anti-IgE humana se liga a la IgE libre, pero no a la IgG ni a la IgE ligada a mastocitos, y bloquea la unión de la IgE a su receptor de alta afinidad (RFcε I).

Por su parte, J. Fahy y P. Demoly en 1997, demostraron que este anticuerpo inhibió la síntesis de IgE inducida por el alérgeno en los cultivos de linfocitos humanos, y, aunque no suprimió la reactividad en las pruebas cutáneas, disminuía la provocación bronquial inducida por el alérgeno. L. Hellman en 1994 y B. Stadler en 1997, propusieron la inducción de autoanticuerpos contra el lugar de unión de la IgE (o RFcε I) por medio de fragmentos de IgE recombinante humana o mimotopos que incluyan el lugar de unión al receptor.

El Centro de Alergia del Hospital de Clínicas y la vacunoterapia con aeroalérgenos.

Creado por Resolución del Consejo Directivo de la Facultad de Medicina de la UBA el 15 de junio de 1938, comenzó a atender y tratar pacientes el 12 de mayo de 1939, y sigue haciéndolo ininterrumpidamente hasta la fecha. En el mismo acto administrativo el Consejo Directivo aprobó la creación del Centro de Hemoterapia, hoy Departamento de Hemoterapia e Inmunohematología del Hospital. El primer Jefe de Alergia fue el Dr. José A. Bózzola (1897-1967) quien enfatizó la vacunoterapia con extractos polínicos que motivaron su Tesis Doctoral de 1940. No obstante, muchos profesionales adscriptos a los aspectos clínicos generales poseyeron una amplia interpretación del fenómeno "alérgico", y bautizaron a muchos cuadros clínicos como tal indicando la vacunoterapia donde ésta conducía a un fracaso irremediable, y a un desprestigio de la técnica. Con el correr del tiempo, la mayoría de los pacientes respiratorios recibieron vacunas con extractos de polvillo habitacional, epitelios (pelos y escamas de animales domésticos), hongos anemófilos (en general) y la llamada "stock-vacuna" o un extracto de gérmenes bacterianos Gram positivos y negativos muertos, que actuaba empíricamente como protector de las infecciones respiratorias que sufrían estos enfermos. En esa época, y aún hoy en día, existen productos medicinales avalados por la industria farmacéutica que contienen suspensiones o liofilizados de gérmenes muertos para ser administrados por vía parenteral o eventualmente oral.

Productos con ribosomas de esas bacterias se inhalan por aerosolización nasal para inducir inmunidad local IgA dependiente en la mucosa respiratoria. No obstante, las bondades explicitadas por el laboratorio productor no son avaladas en el informe de la O.M.S., y tampoco hemos valorado certeramente su eficacia terapéutica aunque por vía subcutánea podrían actuar como adyuvantes inespecíficos como el de Freund o las micobacterias (BCG o *Corynebacterium parvum*) estimulando la actividad macrofágica, y la cascada de citoquinas que deviene de aquella.

Otras sustancias como la histamina, la peptona de Witte y la leche tyndalizada se utilizaron como “desensibilizantes” inespecíficos, en especial, en aquellos pacientes dermatológicos con la finalidad de bloquear el prurito de las urticarias o de los eccemas, sin indagar demasiado en la etiología (alérgica o no) del padecimiento. Un específico histórico empleó histamina por vía inyectable con o sin gamma-globulina para inducir mejoría en la sintomatología tratada. Esas estrategias estaban influenciadas por tratamientos de otros tiempos, donde se utilizaba el habón de aceite de trementina para generar un “absceso frío”, que estimulaba en forma inespecífica la inflamación inmunológica con la esperanza de generar la curación. Todavía se continúan empleando recursos cuasi-mágicos como los antiguos lisados (1930) o celuloterapia de Paul Niehans (1882-1971), originariamente con células frescas de fetos de animales, y más adelante liofilizadas, que nada tiene que ver con los proyectos de investigación que están utilizando las llamadas “células madre” humanas, o las dosis potenciadas de los principios homeopáticos de Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755-1843), y las maravillosas “virtudes” de innumerables fitoterápicos, que encuentran en los pacientes alérgicos un terreno fértil para ser aplicados olvidando que muchos pólenes pueden estar enmascarados en dichos productos, y resultar desencadenantes de cuadros alérgicos graves. (Para ello, invitamos a leer el artículo sobre “Aberraciones intelectuales” del Lic. José M. Lentino, publicado en Anales de la Sociedad Científica Argentina, 2021; 270:(1): 41-69.)

En la actualidad, se utilizan extractos críticamente obtenidos y purificados aplicados estrictamente en aquellos pacientes cuya historia clínica detallada así lo amerita empleándose la vía subcutánea en la vacunoterapia, y el prick-test o las intradermorreacciones en el diagnóstico alergológico previo. No se emplea la IT sublingual u oral aunque es posible que un plan de investigación futuro para un proyecto de Tesis Doctoral pueda ser valorado seriamente.

Bibliografía

- 1.- Akdis M., Akdis C. A.: Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2007; 119 (4): 780-791.
- 2.- Akdis M., Akdis C.A.: Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J. Exp. Med.*, 2004; 199 (11): 1567-1575.
- 3.- Akdis M.: Healthy immune response to allergens: T regulatory cells and more. *Curr. Opin. Immunol.*, 2006; 18 (6): 738-744
- 4.- Alonso A., Albónico J. F., Mouchián K., Pionetti C. H., Varela M. R: Alergia atópica. Edit. Héctor A. Macchi, Buenos Aires, 1987.
- 5.- Alonso A.: Claves de la Inmunología. Edit. López. Buenos Aires. 1992.
- 6.- Alonso A.: Fundamentos de Alergia para el médico general. Edit. El Ateneo. Buenos Aires. 1996.
- 7.- Alonso A.: Temas de Inmunoalergia. Tomos I al VI. Edit. CTM. Buenos Aires. 1998-2006.
- 8.- Barrientos G.: Low levels of serum asymmetric antibodies as a marker of threatened pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2009; 79: 201-210.
- 9.- Cady C.T.: IgG antibodies produced during subcutaneous allergen immunotherapy mediate inhibition of basophil activation via a mechanism involving both FcγRIIA and FcγRIIB. *Immunol. Lett.*, 2010; 130 (1-2): 57-65.
- 10.- Canellada A.: Interleukin regulation of asymmetric antibody synthesized by isolated placental B cells. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2002; 48 (4): 275-282.
- 11.- Canellada A., Margni R.: Modified immunoglobulin G glycosylation pattern during turpentine-induced acute inflammation in rats. *Medicina (Bs.Aires)*, 2002; 62 (3): 249-255.
- 12.- Carbonetto C., Malchiodi E., Margni R.: IgG antibody type in sera from patients with chronic Chagas' disease. *Inmunología*, 1986; 5: 18-29.
- 13.- Cordal E., Margni R.A.: Isolation, purification and biological properties of horse precipitating and non-precipitating antibodies. *Immunochem.*, 1974; 11: 765-770.
- 14.- Cortés M., Canellada A.: Placental secreted factors: their role in the regulation of anti CII antibodies and amelioration of collagen induced arthritis. *Immunology Letters*, 2008; 119 (1-2): 42-48.
- 15.- Cramer R.: Novel vaccines and adjuvants for allergen-specific immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol.*, 2006; 18 (6): 761-768.
- 16.- Des Roches A.: Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitization in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997; 99 (4): 450-453.

- 17.- Durham S. R.: Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 341 (7): 468-475.
- 18.- Ejrnaes A. M.: The blocking activity of birch pollen-specific immunotherapy induced IgG4 is not qualitatively superior to that of other IgG subclasses. *Mol. Immunol.*, 2004; 41 (5): 471-478.
- 19.- Flicker S.: Renaissance of the blocking antibody concept in type I allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2003; 132 (1): 13-24.
- 20.- Furukawa K.: IgGgalactosylation-its biological significance and pathology. *Mol. Immunol.*, 1991; 28 (12): 1333-1340.
- 21.- Gentile T., Margni R.A.: Preferential synthesis of asymmetric antibodies in rats immunized with paternal particulate antigens. Effect on pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 1992; 22 (2): 173-183.
- 22.- GINA (Global Initiative for Asthma) reports, 2010.
- 23.- Gutiérrez G., Margni R. A.: The placental regulatory factor involved in the asymmetric IgG antibody synthesis responds to IL-6 features. *J.Reprod. Immunol*, 2001; 49: 21-32.
- 24.- Gutiérrez G., Margni R. A.: Asymmetric antibodies: a protective arm in pregnancy. *Chem. Immunol. Allergy*, 2005; 89: 158-168.
- 25.- Hajos S. E., Margni R. A.: Purification and properties of anti-Trypanosomacruzi antibodies isolated from patients with chronic Chagas' disease. *Immunol.Lett.*, 1982; 4 (4): 199-203.
- 26.- Ishizaka K.: Identification of gamma-E antibodies as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.*, 1967; 99 (6): 1187-1198.
- 27.- Jarolim E.: A long-term follow-up study of hyposensitization with immunoblotting. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990; 85 (6): 996-1004.
- 28.- Labeta M., Margni R. A.: Structure of asymmetric non-precipitating antibody: presence of carbohydrate residue in only one Fab region of the molecule. *Immunology*, 1986; 57 (2): 311-317.
- 29.- Mark Larché A.: Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 2006; 6: 761-771.
- 30.- Leoni J., Margni R. A.: The asymmetric IgG non-precipitating antibody. Localization of the oligosaccharide involved by concanavalin-A interaction. *Mol. Immunol.*, 1986; 23 (12): 1397-1400.
- 31.- Malling H. J.: Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy*, 1998; 5: 461-472.
- 32.- Margni R. A.: *Inmunología e inmunquímica*. Ed. Panamericana. Buenos Aires. 1993.
- 33.- Margni R. A. , Binaghi R.: Purification and properties of non-precipitating rabbit antibodies. *Immunology*, 1972; 71: 271-282.

- 34.- Margni R. A., Cordal M.: Non-precipitating antibodies isolated by immunoadsorption. *Immunochem*, 1977; 14 (4): 299-303.
- 35.- Margni R. A., Hajos S.: Biological and physicochemical properties of purified anti-DNP guinea pig non-precipitating antibodies. *Immunology*, 1973; 24: 435-443.
- 36.- Margni R. A., Gentile T.: Immunological behavior of rabbit precipitating and non-precipitating (co-precipitating) antibodies. *Immunology*, 1980; 48: 681-686.
- 37.- Margni R. A., Dokmetjián J.: IgG precipitating and co-precipitating antibodies in rabbits repeatedly injected with soluble and particulate antigens. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1986; 13: 51-61.
- 38.- Margni R. A., Malán Borel I.: Paradoxical behavior of asymmetric IgG antibodies. *Immunol. Review*, 1998; 163: 77-87.
- 39.- Margni R. A., Parma A.: Agglutinating and non-agglutinating antibodies in rabbits inoculated with a particulate antigen (*Salmonella typhimurium*). *Immunology*, 1983; 48: 351-359.
- 40.- Miranda S., Dokmetjián J., Margni R. A.: Asymmetric non-precipitating antibodies in commercial hyperimmune gamma-globulin for therapeutic use. *Immunology*, 1992; 75 (4): 707-709.
- 41.- Morelli L., Margni R. A.: Analysis of oligosaccharides involved in the asymmetrical glycosylation of IgG monoclonal antibodies. *Mol. Immunol.*, 1993; 30: 695-700.
- 42.- Omtvedt L. A.: Glycosilation of immunoglobulin light chains associated with amyloidosis. *Amyloid*, 2000; 7 (4): 227-244.
- 43.- Parma A., Margni R. A.: Analysis and in vivo assays of cattle agglutinating and non agglutinating antibodies. *Vet. Immunol.*, 1984; 9: 391-398.
- 44.- Perdigón G., Margni R. A.: Human anti-tetanus toxin precipitating and co-precipitating antibodies. *Immunology*, 1982; 45: 183-190.
- 45.- Strait R. T.: IgG-blocking antibodies inhibit IgE mediated anaphylaxis in vivo through both antigen interception. *J. Clin. Invest.*, 2006; 116 (3): 833-841.
- 46.- Zhang K.: Chimeric human Fc-gamma-allergen fusion proteins in the prevention of allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2007; 27: 93-103.

EXDIRECTORES DE LOS ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA (*)

Ing Pedro Pico	Dr Valentín Balbín
Ing Luis A Huergo	Ing Luis A Viglione
Dr Carlos Berg	Dr Carlos María Morales
Dr Estanislao Zeballos	Ing Jorge Declout
Ing Eduardo Aguirre	Ing Miguel Iturbe
Ing Carlos Bunge	Ing Domingo Nocett
Dr Angel Gallardo	Ing Santiago Barabino
Dr Félix F Outes	Dr Eduardo Carette
Dr Horacio Damianovich	Dr Claro D Dassen
Ing Julio R Castiñeiras	Ing Alberto Urcelay
Ing Emilio Rebuelto	Dr Reinaldo Vanossi
Ing José S Gandolfo	Dr Andrés O M Stoppani
Cap de Navío Emilio L Díaz	Dr Eduardo A Castro
Dr Pedro Cattáneo	Dr Alfredo G Kohn Loncarica
Ing Guillermo White	

(*) Desde 1876 a 1902: Presidente de la Comisión Redactora

PRESIDENTES HONORARIOS DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

- 1.- Prof Dr Andrés O M Stoppani (1915-2003)
- 2.- Dr Carlos Pedro Blaquier (1927)

Secretarios Administrativos: Natalia Lentino y Pablo A Riquelme

INSTITUTOS DE LA SCA

Coordinador: Dr Norberto Sarubinsky Grafín

Directores

Instituto de Historia de la Ciencia: Prof Norma Isabel Sánchez
de Energías Renovables: Dr Raúl Vaccaro
de Investigaciones Jungianas: Dr Antonio Las Heras
de Tecnología de los Alimentos: Lic Adriana Bosch
de Investigación e Innovación Productiva: Ing Juan José Sallaber
Sánchez Labrador: Dr José Sellés Martínez
de Comunicaciones Digitales: Ing Enrique Draier
de Investigación del HACRE: Dr Rodolfo Pedro Rothlin
del Boletín Electrónico: Lic Eduardo M Lapagne
de Ciencia para la Innovación: Dr. Ricardo López

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Las siguientes *Instrucciones para los autores* constituyen el reglamento de publicaciones de los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA.

1) Generales

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA constituyen una revista multidisciplinaria, fundada en 1876, que considera para su publicación trabajos de cualquier área de la ciencia.

Los originales deben ser enviados al director, a Av. Santa Fe 1145, Buenos Aires, CP.:1059, República Argentina, en tres copias en papel, a dos espacios, tamaño carta, acompañados de su correspondiente CD. Los CD deberán estar rotulados con el nombre del autor o del primer autor si son varios haciendo constar el sistema computacional usado para grabar el mismo, el tipo y versión del procesador utilizado y nombres de los archivos.

Los autores serán notificados de inmediato de la recepción de sus originales. Dicha notificación no implica la aceptación del trabajo. Los originales son enviados a uno o más arbitros, quienes asesoran al director y a la comisión de redacción acerca de la aceptación, rechazo o sugerencia de modificaciones. La decisión final respecto a la publicación o no del trabajo es solamente responsabilidad del director.

Los originales remitidos para su publicación en los ANALES deben ser inéditos y no hallarse en análisis para su publicación en otra revista o cualquier otro medio editorial.

Todo trabajo aceptado en los ANALES no podrá ser publicado en otro medio gráfico sin previo consentimiento de la dirección.

Los ANALES se reservan el derecho de rechazar sin más trámite a aquellos originales que no se ajusten a las normas expuestas en la presente guía de *Instrucciones para los autores*.

Los ANALES constan de las siguientes secciones:

- artículos de investigación
- notas breves de investigación
- artículos de revisión y/o actualización
- editoriales
- recensiones
- cartas a la dirección
- informaciones del quehacer de la SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA
- informaciones científicas y académicas de interés general

Los autores, al remitir sus trabajos, deberán hacer constar la sección, a la que según su juicio, corresponden sus aportes y consignar claramente la dirección postal, teléfono, fax y dirección electrónica (si la tuviere) a la cual se remitirá toda información concerniente al original.

2) Originales

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA publicarán trabajos escritos en los idiomas: español, francés, inglés y portugués.

Los originales deberán respetar la siguiente estructura:

1ª página:

- Título del trabajo: no mayor de veinticinco (25) palabras
- Nómina de los autores, institución o instituciones a la que pertenecen cada uno de ellos.
- Institución en la que se llevó a cabo el trabajo en el caso que difiera de la institución de pertenencia.
- Domicilio postal y electrónico (si lo tuviere)

2ª página:

- Resumen en idioma español de no más de 400 palabras, con su correspondiente traducción al inglés. La traducción al inglés deberá incluir el título del trabajo cuando éste haya sido escrito en español y viceversa, si el trabajo se halla escrito en inglés el resumen en español deberá incluir la traducción del título.
- La inclusión de resúmenes en francés y portugués es facultativa de los autores.
- Palabras claves para el registro bibliográfico e inserción en bases de datos, en español e inglés.

En las páginas siguientes se incluirán las secciones Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. A continuación se agregarán las tablas con sus títulos, leyendas de las figuras y gráficos y finalmente las figuras y gráficos preparados como se indica más abajo.

El tipeado del manuscrito deberá hacerse a doble espacio en papel tamaño carta (aprox. 21 cm x 29cm), dejando 3 cm de márgenes izquierdo, superior e inferior, debiéndose numerar secuencialmente todas las páginas.

No se aceptará la inserción de notas de pie de página. Cuando ello sea necesario, se deberá incluir tales notas en el mismo texto.

Se recomienda emplear el Sistema Métrico Decimal de medidas y las abreviaturas universales estándar.

Solo se permitirá el empleo del Sistema Internacional de Unidades para las medidas.

Como regla general no se deberá repetir la misma información en tablas, figuras y texto. Salvo en casos especiales que justifiquen alguna excepción se aceptará presentar esencialmente la misma la información en dos formas simultáneas.

Cada sección se numerará consecutivamente, recomendándose no emplear subsecciones.

3) Tablas

Las tablas deben prepararse en hojas aparte y a doble espacio. Las mismas incluirán un título suficientemente aclaratorio de su contenido y se indicarán en el texto su ubicación, señalándolo con un lápiz sobre el margen izquierdo.

Cada tabla se numerará consecutivamente con números arábigos. Solo se deberá incluir en las tablas información significativa, debiéndose evitar todo dato accesorio y/o que pueda ser mejor informado en el mismo texto del trabajo.

Cada tabla se tipeará en hoja separada.

Los títulos de las filas y las columnas deben ser lo suficientemente explícitos y consistentes, pero al mismo tiempo se recomienda concisión en su preparación.

4) Ilustraciones

Las ilustraciones (gráficos y fotografías) deberán ser de suficiente calidad tal que permitan una adecuada reproducción debiéndose tener en cuenta que la reproducción directa de los mismos conlleva una relación entre 1:2 y 1:3. Todas las ilustraciones se numerarán consecutivamente y en el reverso de las mismas se indicarán con lápiz blando el nombre de los autores, el número de la misma y cuando corresponda la orientación para su pertinente impresión.

Los títulos de las ilustraciones se tipearán en hoja aparte, debiéndose denotar el posicionado de las mismas en el texto por medio de una indicación con lápiz en el margen izquierdo.

Las dimensiones de las ilustraciones no deberán exceder las de las hojas del manuscrito y no se deberán doblar.

Los gráficos se dibujarán con tinta china sobre papel vegetal de buena calidad y por los mismos medios se incluirán los símbolos, letras y números correspondientes. No se deberá tipear símbolo, letra o número alguno en los gráficos y fotografías.

Enviar un original y dos copias de cada ilustración. Las fotografías solo se podrán enviar en blanco y negro, ya que no es posible imprimir fotografías en otros colores.

Cada ilustración se presentará en hoja separada.

5) Referencias

Los ANALES adoptan el sistema de referencias por orden, el cual consiste en citar los trabajos en el orden que aparecen por medio de número cardinal correspondiente. Los libros se indicarán en la lista de referencias citando el/los autor/es, título, edición, editorial, ciudad, año y página inicial. Para indicar capítulo de libro se añadirá a lo anterior el título del mismo y el nombre del editor.

El listado de referencias se tipeará en hoja separada y a doble espacio. Se recomienda especialmente a los autores emplear las abreviaturas estándar sugeridas por las propias fuentes.

Solo se admitirán citas de publicaciones válidas y asequibles a los lectores por los medios normales debiéndose evitar recurrir a informes personales, tesis, monografías, trabajos en prensa, etc., de circulación restringida.

Lo que sigue son algunos ejemplos de citas bibliográficas en la lista de referencia:

Publicación periódica: A. M. Sierra y F. S. Gonzalez, J. Chem. Phys. 63 (1977) 512.

Libro: R. A. Day, How to write and publish a Scientific paper, Second Edition, ISI Press, Philadelphia, 1983, p 35.

Capítulo del libro: Z. Kaszab, Family Tenebrionidae en W. Wittmer and Buttiper (Eds.) Famma of Saudi Arabia, Ciba-Geigy, Basel, 1981, p3-15.

Conferencia o Simposio: A. Ernest, Energy conservation measures in Kuwait buildings. Proceedings of the First Symposium on Thermal Insulation in the Gulf States, Kuwait Institute for Scientific Research, Kuwait, 1975, p 151.

Se recomienda revisar cuidadosamente las citas en el texto y la lista de referencias a los efectos de evitar inconsistencias y/u omisiones.

Pruebas: todo artículo deberá ser revisado en la forma de prueba de galera por el autor indicado en la carta de presentación del trabajo, la cual se devolverá debidamente corregida a las 72 horas de recibida a la redacción de los ANALES. No se admitirá en forma alguna alteración sustancial del texto y en caso imprescindible se procederá a la inclusión al final del trabajo de lo que correspondiera bajo el título de " Nota agregada en la prueba".