

ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD DE LAS REACCIONES SEROLOGICAS *

por Graciela Leyton R.

GRUBER y Durham fueron los precursores en el estudio de la especificidad inmunológica, al descubrir la aglutinación bacterial específica y de grupo.

El término *especificidad* envuelve lógicamente la idea de correspondencia y ésta en el terreno de la Inmunidad, surgió con el hecho que después de la mejoría de una enfermedad infecciosa, quedaba un estado de resistencia para dicha enfermedad.

Como lo dijo Landsteiner¹, la separación de la Serología de su estrecha conexión original con la Inmunidad, empezó con el descubrimiento que la inmunización contra bacterias y toxinas era solamente un caso particular del principio general ya que el mismo mecanismo rige cuando materiales tales como células o proteínas de especies heterogéneas son inyectadas en animales por vía parenteral.

Las reacciones serológicas son el reflejo, más bien dicho, la respuesta a un estímulo dado, surgiendo de aquí la evidencia de los dos factores que les son característicos: el *antígeno* o sustancia estimulante y el *anticuerpo* o producto generado como respuesta a la introducción del antígeno en el organismo, existiendo diversos fenómenos *in vivo* e *in vitro* que ofrecen la confirmación de esta correspondencia inmunológica.

* Trabajo presentado en la Sesión Anual de la Sociedad de Laboratoristas clínicos y Afines. Colegio de Químicos - Farmacéuticos. Santiago, Chile, 14 de Abril de 1945.

Las definiciones de antígeno y anticuerpo propuestas modernamente por Heidelberger², toman en cuenta los aspectos químicos de las reacciones biológicas específicas. Un *antígeno*, según éste autor, es «una substancia que presente o introducida por una vía conveniente en un animal apropiado, puede estimular la producción de una seroglobulina (o de un compuesto tisular) modificada de tal modo que se pueda combinar específicamente, es decir, químicamente, con la substancia estimulante». Los antígenos poseen un peso molecular relativamente elevado y contienen uno o muchos grupos químicos que se repiten regularmente en la molécula, pudiendo ejercer su actividad, sea por su totalidad, o por uno o varios de sus radicales. Substancias simples de bajo peso molecular pueden adquirir características antigénicas por combinación química con otra substancia que se comporte en sí misma como antígeno. El anticuerpo, definido como «globulina modificada, químicamente activa», adquiere en el curso de la inmunización cierta multivalencia caracterizada por la presencia de más de un grupo activo, siendo a este estado de la inmunización que las reacciones de precipitación y aglutinación llegan a ser posibles.

Los descubrimientos de Pasteur, Koch y sus respectivas escuelas, ofrecieron un material inmenso para el desarrollo de la Inmunología, pero fué posteriormente en Inglaterra y en Estados Unidos donde con la ayuda de otras ciencias, como la Físico - Química, Química Orgánica y el desarrollo de técnicas microanalíticas, se ha llegado realmente a sentar las bases de la especificidad inmunológica al demostrar que es la composición química de los antígenos y en especial la presencia en ellos de ciertos radicales, así como la configuración estereométrica de las diversas unidades integrantes, lo que imprime el carácter específico a un antígeno dado, traducándose en una respuesta característica a su inyección en el organismo animal por vía parenteral. Esto, que está de acuerdo con la idea de Ehrlich, ha sido confirmado por Obermayer y Pick, Marrack, Landsteiner y Wormall y Avery, Heidelberger y Goebel.

Es así como los autores ingleses y americanos, a la luz de los últimos descubrimientos basados en el estudio químico detallado de antígenos y anticuerpos y de las condiciones físico-químicas que gobiernan el mecanismo de su inter-reacción,

han llegado a dar una explicación racional de lo que ocurre actualmente en los procesos inmunitarios.

La gran mayoría de las sustancias antigénicas son proteínas o contienen un componente proteico. Entre las proteínas, existe el caso especial de la gelatina que no es antigénica, diferenciándose además de la mayoría de las proteínas en que no contiene tirosina ni triptofano entre los amino-ácidos que la integran y se ha sugerido que a esto se debe la falta de sus propiedades antigénicas. Pero como la desintegración de una proteína, con pérdida total o parcial de sus propiedades coloidales va acompañada de una pérdida correspondiente en antigenicidad, debería recordarse en el caso anteriormente citado, que la gelatina no es una proteína natural sino que un producto de hidrólisis del colágeno.

Las numerosas proteínas naturales difieren entre sí, tanto en la proporción como en la disposición de sus fracciones constitutivas o amino-ácidos. Aún proteínas similares, como por ejemplo la albúmina de huevo de patas y gallinas, poseyendo una estructura semejante, se diferencian en que poseen diferentes amino-ácidos en las posiciones terminales de sus moléculas. Como regla general, hay cierta reacción cruzada entre antígenos y anticuerpos similares de fuentes heterólogas, especialmente si la concentración de anticuerpos es alta y si los antígenos pertenecen a especies más o menos estrechamente relacionadas. En oposición a esto, existen en un mismo animal proteínas de tipos diferentes que dan reacciones específicas distintas. Por ejemplo: en el suero sanguíneo, la globulina y la serina que se diferencian un tanto en su composición química, difieren también en sus características inmunológicas y lo mismo se podría decir de la hemoglobina, extractos de órgano, antígenos celulares, etc.

Conviene también recordar, como Kabat³ lo pone de relieve, que estados patológicos como el mieloma múltiple y la nefrosis están caracterizados por la presencia de proteínas anormales en el suero, las cuales pueden provocar respuestas inmunológicas específicas. El estudio de la proteinemia en estos enfermos practicados por diferentes métodos como el procedimiento de Howe y el método inmunoquímico de la determinación de las precipitinas específicas reveló cantidades menores de globulinas y serinas por este último procedimien-

to, lo cual comprobaría la presencia de proteínas patológicas⁴. La discrepancia en estos resultados que se ha repetido en numerosos enfermos nefróticos no se ha observado en casos de glomerulonefritis aguda.⁵ La proteína anormal que se conoce por albúmina de Bence - Jones se ha obtenido aún en forma cristalina de la orina de enfermos de mieloma múltiple y se ha estudiado inmunológicamente⁶⁻⁷ encontrándose que posee una especificidad distinta a la de las proteínas del suero sanguíneo. Estudios posteriores de Hektoen y Welker⁸ han demostrado que en la orina de un mismo enfermo pueden encontrarse simultáneamente dos tipos de proteínas de Bence - Jones que difieren inmunológicamente entre sí. La presencia de esta proteína anormal ha sido también evidenciada en el suero sanguíneo por diferentes procedimientos, como el electroforético, de ultracentrifugación e inmunológico⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹².

Analizando la función del antígeno desde un punto de vista puramente químico, hay que recordar que procedimientos tales como la halogenación, nitración o la introducción de compuestos azoicos, pueden alterar las proteínas hasta tal punto como para modificar su reactividad inmunológica. Esta modificación que generalmente se refiere a una alteración de amino - ácidos como la tirosina, triptofano, histidina y fenilalanina, que contienen un núcleo bencénico u otros núcleos cíclicos, proporciona una prueba más para considerar que estos constituyentes de la molécula proteica juegan un rol particularmente importante en la determinación de las propiedades antigénicas, como anteriormente se hizo referencia. Los grupos amino, hidroxilo, carbonilo, de los amino - ácidos alifáticos pueden ser también alterados en diversas formas con alteraciones correspondientes en la especificidad.

Landsteiner estudiando las bases químicas de la especificidad inmunológica preparó antígenos artificiales por la introducción de diversos grupos químicos en las proteínas. Las investigaciones de este orden, así como los estudios inmunológicos sobre el mecanismo de la inter - reacción de los diversos sistemas antígeno - anticuerpo, han contribuido en gran parte a la formación del criterio moderno sobre los caracteres químicos de la especificidad de las reacciones serológicas.

Hooker y Boyd¹³ y posteriormente Heidelberger y Kendall,¹⁴ establecieron que un antígeno puro, cristalizado, puede

dar lugar a la formación de más de un anticuerpo, en otras palabras, se podría decir que las moléculas de anticuerpo no son homogéneas, aún siendo el producto de reacción contra una sustancia definida. Series de inmunización sucesivas con albúmina de huevo cristalizada provocaban cambios sucesivos dependientes con toda probabilidad de la formación de más y más anticuerpo capaz de reaccionar con un número mayor de grupos químicamente diferentes sobre la molécula de antígeno y después de un período muy largo de inmunización, el anticuerpo que se produce es, como pudiéramos decir, de calidad inferior, capaz de combinarse con el antígeno siempre que haya una cantidad de anticuerpo activo presente en el sistema.

En 1939, Kabat¹⁵ usando métodos físico-químicos encontró que el suero antineumocócico de caballo procedente de sangrías prematuras contenían un anticuerpo homogéneo por la técnica de ultracentrifugación, pero que el anticuerpo de sangrías posteriores era de menor peso molecular. En el mismo año, Tiselius y Kabat¹⁶ encontraron que el factor inmune obtenido de sangrías tardías tenía también una movilidad electroforética distinta.

Los estudios electroforéticos del suero sanguíneo en estado normal y durante los procesos de inmunización¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹, han venido a aclarar numerosos conceptos en este terreno. Los esquemas electroforéticos de los sueros anti-Pn SSS III son completamente distintos en el caballo que en el conejo. La aparición del factor inmune en el conejo se evidencia por un aumento de la fracción correspondiente a la gamma globulina, en cambio en el caballo aparece una fracción nueva que se sitúa entre la beta y la gamma globulinas. Se ha encontrado que este mismo anticuerpo producido en vacas y cabras se parece al procedente de caballo, presentando un peso molecular de poco menos que un millón. En cambio, el anticuerpo producido en conejos, está compuesto de moléculas de menor tamaño (P. M. entre 150000 y 160000) siendo muy semejante al producido en el hombre¹⁶ por lo que ha sido mucho más eficiente en seroterapia.

Ya que como dice Burnet,²⁰ las moléculas de anticuerpo corresponden a uno o a otro tipo de globulina en las diversas especies animales, se podría sentar la hipótesis que el tipo de globulina utilizada, en los procesos inmunitarios varía en

las diferentes especies y con el tipo de antígeno empleado. Esto parece estar en relación con el hecho que las diferentes fracciones de globulinas sean producidas o por células diferentes o por células reaccionando en forma diferente frente a estímulos de diversa índole.

Pasando a los antígenos bacterianos en general, debemos por lo menos recordar que ellos fueron considerados en un principio como entidades relativamente simples, pero ahora, como lo dice tan explícitamente Heidelberger,²¹ son considerados como «colecciones de antígenos», habiéndose aislado así del complejo antigénico bacterial: proteínas, hidratos de carbono y lipoides, característicos de las especies bacterianas de que derivan y para los cuales existen anticuerpos respectivos en los sueros inmunes.

Familias de microbios, que por sus características morfológicas así como por sus propiedades bioquímicas y patogénicas fueron consideradas en un principio como homogéneas, se han clasificado después en tipos basándose en la existencia de cierta sustancia característica a cada cual. Fué así como el Pneumococo de Fränkel, después del descubrimiento de Heidelberger y Avery²² y Heidelberger, Goebel y Avery,²³ llegó a contar hasta cerca de 50 tipos diferentes basándose en la constitución química del polisacárido capsular. Otro tanto se puede decir de los Streptococos. La diferenciación de ellos basada en algunas de sus propiedades biológicas, como por ejemplo, la producción de hemólisis, es un procedimiento grosero de clasificación, si se compara con el procedimiento de tipificación de Lancefield²⁴ basado en la estructura antigénica íntima de dichos microorganismos.

No siempre la tipospecificidad microbiana está determinada por una misma sustancia química. En el caso de los neumococos, por ejemplo, como se dijo anteriormente, es el polisacárido capsular el factor determinante de especificidad, en cambio en los Streptococos, éste reside en fracciones proteicas extraídas del soma y que han sido denominadas por Lancefield como sustancias M y T²⁵.

Al lado de estos factores tipo-específicos existen otras porciones antigénicas que, químicamente hablando, representan una característica de grupo como son las *nucleoproteínas* y la *sustancia C*,²⁶⁻²⁷⁻²⁸ extraídas de la porción somática de

los neumococos, que son comunes a todos los tipos y que están siempre presentes tanto en las formas S como R. En el caso de los Streptococos, las sustancias características de grupo están representadas también por nucleoproteínas y un polisacárido somático.

La mayor parte de los polisacáridos que han sido estudiados desde un punto de vista inmunológico no son antigénicos, a pesar de que reaccionan *in vitro* con los anticuerpos preparados contra el antígeno completo de los cuales ellos forman parte. Sustancias de este tipo, constituyen antígenos incompletos que tienen la propiedad de adquirir carácter antigénico al ser absorbidos por una sustancia coloidal.

Landsteiner denominó *haptenos* a tales sustancias, refiriéndose a ellos como la porción de un complejo antigénico que determina su reactividad específica, más bien que su capacidad de actuar como antígeno. Algunos polisacáridos como el aislado del Pn tipo I por Avery y Goebel,²⁹ adquieren un carácter antigénico con la sola introducción de un radical tan simple como el acetilo. Raistrick y Topley³⁰ aislaron también un polisacárido antigénico de la *Eberthella typhosa* que es tóxico, tiene poder protector al ser inyectado en dosis infinitesimales en lauchas y provoca la formación de anticuerpos en conejos. Este polisacárido sometido a la hidrólisis con ácidos muy débiles pierde grupos ácidos y se transforma en un polisacárido neutro que no es ni tóxico ni antigénico.

El comportamiento serológico de haptenos de esta clase es particularmente interesante, si se consideran las reacciones cruzadas entre tipos de gérmenes de una misma especie. Tenemos, por ejemplo, el caso típico de los polisacáridos derivados de los neumococos tipos III y VIII.³¹ Ambos están constituidos por cadenas de ácido aldobiónico, más propiamente hablando de ácido celobiurónico, con la diferencia que en el caso del hapteno derivado del Pn tipo VIII existen dos moléculas de glucosa entre las unidades de ácido aldobiónico, dando lugar por ésto a una inter-actividad inmunológica. Heidelberger y Hobby³² han obtenido un polisacárido semejante a los haptenos que se acaban de mencionar, oxidando algodón con NO₂.

El producto resultante que contenía cantidades variables de carboxilos se asemejaba en su constitución química a los polisacáridos derivados de los neumococos tipos III y VIII,

debiéndose a ésto las reacciones cruzadas de precipitación a que daba lugar con ambos antisueros.

Por último, debemos considerar el rol que en las reacciones inmunitarias toca a las sustancias lipoides. Estas generalmente se encuentran en mezclas, existiendo entre las variadas substancias de esta clase tanto diferencias químicas como inmunológicas, pero su estudio sobre productos tan puros como ha sido posible en el caso de las proteínas y en el de los hidratos de carbono ha tenido sus dificultades.

La antigenicidad de los lipoides³¹ ha sido un tema debatido, llegándose a la conclusión que ningún lipóide en estado de pureza es capaz por sí solo de inducir a la formación de anticuerpos, clasificándoseles por ésto en la categoría de haptenos.

La naturaleza química misma de estas sustancias ha dificultado su estudio. En sustancias como las lecitinas pueden existir variaciones: a) en los ácidos grasos de sus moléculas, que pueden ser saturados, de alto o bajo peso molecular o no saturados. Estos últimos deben comportarse inmunológicamente diferentes entre sí, como diferentes todos estos también, de los saturados. b) El ácido fosfórico puede a su vez presentar variaciones de posición (alfa o beta) y por último, c) la inter-reacción entre colesterol y lecitina y entre éstos y otros ácidos grasos en las complejas mezclas como se encuentran en la naturaleza.

Los antígenos obtenidos de órganos por extracción alcohólica u otros solventes orgánicos y que han sido denominados con el nombre colectivo de antígenos lipoides, han sido estudiados más particularmente desde el punto de vista de la utilidad que algunos de ellos prestan, sirviendo como buenos antígenos en el serodiagnóstico de la sífilis. Para mayor claridad, Weil³² ha propuesto llamar a los extractos alcohólicos que reaccionan con suero sífilítico, *antígenos tipo Wassermann*, ya que conjuntamente con éstos en los órganos de numerosos animales, se encuentran otros antígenos, los llamados *antígenos de Forssman* que dan lugar a la formación de anticuerpos que tienen como característica esencial la de lisar los glóbulos rojos de oveja y a los cuales se les ha dado el nombre de *anticuerpos heterogénicos o heterofílicos*.

El antígeno de Forssman se encuentra ampliamente repartido en la naturaleza, tanto en el reino animal como vegetal.

Hay también numerosas bacterias que lo contienen como ciertas Salmonellas, Pneumococcus, B. anthracis, colonias R. de Shigella disenterica, paratífus B.

El antígeno lipoidal de Forssman es impropriadamente llamado de esta forma, porque no es un antígeno completo sino que un hapteno. Se ha encontrado en combinación con un polisacárido y con una proteína que le imprime características antigénicas. Schiff y Adelsberbger³⁴ observaron una cierta relación entre la substancia A de los glóbulos rojos humanos y el polisacárido del antígeno de Forssman.

El interés sobre la presencia de anticuerpos heterofílicos ha aumentado desde que Paul y Bunnell observaron su presencia en alto título en numerosos casos de mononucleosis infecciosa. Por la distribución tan heterogénea del antígeno de Forssman, los anticuerpos de este tipo deberían tenerse siempre en cuenta en la interpretación de toda reacción serológica de carácter inespecífico.

Substancias capaces de reaccionar con sueros luéticos están presentes en toda materia viva, especialmente en los órganos de todas las clases de animales, encontrándoseles también en extractos alcohólicos de microorganismos y de plantas.

Los antígenos tipos Wassermann y Forssman, se han encontrado juntos en los extractos alcohólicos de órganos de animales del grupo heterofílico, por lo cual no conviene preparar los extractos para uso en el serodiagnóstico de la sífilis de tejidos de animales pertenecientes al grupo Forssman.

Además de estos antígenos, en los extractos alcohólicos de los diversos órganos existen otros que son característicos de su fuente de origen, por lo que al ser inyectados con suero de cerdo, dan sueros que reaccionan obviamente con extractos de órganos homólogos y sólo en un grado mucho menor con extractos de otros órganos. Esta característica en lo que se refiere a especificidad de órgano, es más marcada con extractos de cerebro, llegándose aún a hacer una diferenciación inmunológica entre los *neurohaptenos* de las substancias blanca y gris.

Weil también se refiere a que los tumores malignos contienen un agente que es fácilmente extraído con alcohol y típico de toda proliferación maligna.³⁵ El anticuerpo específico contra este agente se ha encontrado en el suero de anima-

les inmunizados con extractos de tumores malignos así como en los individuos afectados por ellos. No obstante, no tiene este hecho la importancia diagnóstica que se creyera por no encontrarse prematuramente en el curso de la enfermedad y por presentarse también reacciones inespecíficas.

En algunos extractos alcohólicos microbianos ha sido posible evidenciar la presencia de ambos antígenos, Wassermann y Forssman, lo cual complica aún más el heterogéneo mosaico antigénico bacterial. Un ejemplo típico de esta clase está representado por los extractos alcohólicos de proteus X 19.

En extractos alcohólicos de spirochaetas se ha constatado la presencia de los antígenos homólogos y los del tipo Wassermann, no así de tipo Forssman. En este punto convendría recordar la hipótesis de E. Weil y H. Braun para dar una explicación sobre la presencia de anticuerpo sífilítico en enfermos luéticos. Estos autores se refieren a un antígeno lipóide, o componente de naturaleza hapténica derivado de los tejidos del huésped y a un autoanticuerpo dirigido contra él, aceptando de antemano que el *Treponema pallidum* activaría el antígeno celular.

El anticuerpo característico de tipo Wassermann que se encuentra en los sueros de enfermos luéticos, así como los anticuerpos semejantes que se encuentran en la infección tuberculosa y en la proliferación maligna, carecen de propiedades protectoras.

La producción de anticuerpo de Wassermann no está completamente restringida a la infección sífilítica. Existen anticuerpo similares en diversos trastornos fisiopatológicos. Anticuerpos semejantes se encuentran también en el suero de diversos animales inferiores en estado de normalidad fisiológica. Kahn se refiere a estas reacciones como pertenecientes a un «tipo biológico general» que expresan prácticamente una reactividad no específica o mejor dicho una falsa reactividad cuando se les encuentra interfiriendo las reacciones serodiagnósticas de la sífilis.

Estas falsas reacciones «tipo biológico general» han sido encontradas en diversas circunstancias patológicas como en: la lepra, malaria, sarampión, endocarditis lenta, mononucleo-

* Comunicación personal.

sis infecciosa, vacunación antivariólica, en casos de tumores malignos, fiebres altas, en el embarazo, etc. Kahn ha observado* reacciones de este tipo en individuos normales sometidos a repetidas sangrías en los bancos de sangre.

Resumiendo, estas reacciones no específicas que se presentan en ciertos cuadros patológicos de tipo infeccioso, se encuentran también en ciertos trastornos fisiológicos y aún bajo condiciones normales.

Los dos factores que según Kahn³⁵ explicarían la existencia de estas reacciones inespecíficas serían: a) la tendencia biológica a dicha reactividad que se encontraría exacerbada en algunos cuadros morbosos, siendo b) la sensibilidad del test serológico el segundo factor en juego. Si la sensibilidad se aumenta más allá de los límites serodiagnósticos, un número creciente de individuos empezará a dar reacciones positivas hasta alcanzar el *tipo universal de reacción serológica*, en que prácticamente todos los individuos llegan a ser seropositivos. A medida que la sensibilidad de la prueba se reduce, disminuirá también el número de individuos seropositivos hasta alcanzar el límite de la *sensibilidad diagnóstica* que según Kahn está caracterizada por un óptimo de sensibilidad que al mismo tiempo presente el máximo de especificidad. El óptimo de sensibilidad no implica que no puedan presentarse reacciones negativas en casos de sífilis, como el máximo de especificidad tampoco significa estrictamente lo que el término en sí mismo implica.

Así como nos encontramos sorprendidos muchas veces en la práctica corriente por las reacciones positivas francas en casos en que clínicamente no hay sífilis, se presenta también el caso que en presencia de sífilis las reacciones serológicas sean negativas. Rytz³⁶ se refiere a que la anestesia por éter como la ingestión de alcohol en individuos sífilíticos puede ser causa de falta de sero- reactividad al ser sometidos a una prueba serodiagnóstica.

Ménninger en 1935³⁷ encontró un porcentaje apreciable de reacciones negativas en enfermos con neurosífilis. No es raro que casos de sífilis latentes seronegativas, den reacciones positivas al emplear pruebas más sensibles que la reacción de Kahn y sobre todo que la reacción de Wassermann.³⁸ De aquí que se recomiende muchas veces el empleo de pruebas

múltiples a menos que se siga una técnica muy bien controlada como es la reacción de Khan con las modificaciones técnicas que este autor ha introducido en los últimos años y que ya se llevan a efecto rutinariamente en muchas partes^{39-40,41-42-43-44}.

Y por último, antes de terminar, no se puede dejar de mencionar que las investigaciones de Landsteiner, respecto a las diferencias entre las sangres de individuos normales pertenecientes a las mismas especies son de una importancia extraordinaria. Por el uso de un simple método de investigación como fué el de mezclar suero de un individuo normal con glóbulos rojos de otros individuos también normales, Landsteiner encontró que en ciertos casos se producía una aglutinación marcada mientras que en otros no había indicios de aglutinación.

Basándose en esta reacción de isoaglutinación, este investigador dividió a los individuos humanos en tres grupos distintos, descubriendo poco después von Décastello y Sturli un cuarto grupo.

Según Landsteiner, la existencia de estos grupos depende de la presencia o ausencia de dos aglutinógenos (A y B) en los glóbulos rojos y dos aglutininas (alfa o anti A y beta o anti B) en el suero o plasma.

Estudios subsiguientes de Ehrlich y Morgenroth evidenciaron también diferencias individuales en la sangre de cabras; y otros autores entre ellos Todd y White evidenciaron también isoanticuerpos en el ganado bovino. La existencia de una individualidad semejante en la sangre de pollos fué indicada por las investigaciones de Landsteiner y Miller (1924) y los trabajos posteriores de Todd (1930). Se han constatado también diferencias individuales entre los monos antropoides y monos inferiores, caballos, perros, gatos, ovejas, cerdos, conejos, lauchas, ratas y palomas.

Dentro de los cuatro grupos clásicos, AB, A, B y O, hay algunos sub - grupos como se ha observado ya dentro del grupo A en que existen dos factores, los denominados A1 y A2.

Landsteiner y Levine (1937) descubrieron también los factores M, N y P que no producen isoaglutininas pero que son capaces de provocar una respuesta inmünológica al ser inyectados en conejos. Estos nuevos factores de diferenciación que existen en la sangre humana no tienen relación direc-

ta con ninguno de los factores en que se basa la clasificación internacional, pudiendo existir dentro del grupo A, individuos que a su vez pertenezcan al grupo M, N o MN. Igual cosa rige para los otros tres grupos, B, AB y O.

Recientemente, en 1941, Landsteiner y Wiener⁴⁶ descubren otro factor, el llamado *factor Rh* al inyectar glóbulos rojos de *Macacus Rhesus* en conejos. El anticuerpo generado aglutinó tanto a los glóbulos rojos del mono como en un 85% a los glóbulos rojos de la especie humana, constituyendo este hecho el de disponer de un nuevo factor sanguíneo de diferenciación de la especie humana.

Este nuevo factor Rh tiene la particularidad de producir isoaglutininas las que pueden ser de significación en casos de transfusiones. Además, la significación clínica de este factor en la génesis de la eritroblastosis fetal, ha sido también demostrada.

Fuera de estos factores sanguíneos individuales⁴⁴ cuyo significado inmunológico se ha comentado someramente y cuya importancia genética, médico legal y clínica es indiscutible, existen otras características serológicas en las diversas especies animales.

Hay factores inespecíficos en los cuales posiblemente reside la causa de la reactividad diferente que las distintas especies animales presentan frente a agentes infecciosos.

Los estudios más modernos, sobre el «complemento» por ejemplo,⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹⁻⁵⁰⁻⁵¹ que se dirigen a la investigación del mecanismo de fijación de éste en los diversos sistemas antígeno - anticuerpo así como al estudio inmunoquímico de sus componentes en las diversas especies animales, llevarán probablemente a una mejor comprensión del complicado sistema inmunitario.

B I B L I O G R A F I A

1. LANDSTEINER, K.: The Specificity of Serological Reactions, Charles C. Thomas, Springfield Illinois, Baltimore, Maryland, 1936.
2. HEIDELBERGER, M.: Les aspects chimiques de la fonction antigène et leur rapports avec les agents infectieux, *Revue D'Immunologie*, Juillet 1938, N.° 4 Masson et Cie., Editeurs.
3. KABAT, E. A.: Immunochemistry of the proteins. *Jour. of Immunol.* 47: 513 (1943).
4. GOETTSCH, E. and REEVES, E. B. *J. Clin. Invest.*, 15: 173 (1936).
5. GOETTSCH, E. and LYTTLE, J. D.: *J. Clin. Invest.*, 19: 9 (1940).
6. HECOEN, L.: Specific precipitin for Bence - Jones protein. *J. A. M. A.* 76: 929 (1921).
7. BAYNE - JONES, S. and WILSON D. W.: Immunological reactions of Bence - Jones proteins. II differences between Bence - Jones proteins from various sources. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 33: 119 (1922).
8. HEKTOEN, L. and WELKER, W. H.: Immunological differences of crystalline Bence - Jones proteins. *Bioch. J.* 37: 487 (1940).
9. GUTMAN, A. B., MOORE, D. H., GUTMAN, E. B. MAC CLELLAN V. and KABAT, E. A.: Fractionation of serum proteins in hyperproteinemia with special reference to multiple myeloma. *J. of Clin. Invest.* 20: 765 (1941).
10. MAC FARLANE, A. S.: The behaviour of pathological sera in the ultracentrifuge. *Bioch. J.* 29: 1175 (1935).
11. LONGSWORTH, L. G., SHEDLOVSKY, T. and Mc. INNES, D. A.: Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. *J. Exper. Med.* 70: 399 (1939).
12. KEKWICK, R. A.: The serum proteins in multiple myelomatosis. *Biochem J.* 34: 1248 (1940).

13. HOOKER, S. B. and BOYD, W. C.: The existence of antigenic determinants of diverse specificity in a single protein. *Jour. Immunol.* 26: 469 (1934).
14. HEIDELBERGER, M. and KENDALL, F. E.: The reaction between crystalline egg albumin and its homologous antibody. *J. Exper. Med.* 62: 697 (1935).
15. KABAT, E. A.: The molecular weight of antibodies. *J. Exper. Med.* 69: 103 (1939).
16. TISELIUS, A., and KABAT, E. A.: An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparations. *J. Exper. Med.* 69: 119 (1939).
17. LONGWORTH, L. G.: Recent advances in the study of proteins by electrophoresis. *Chem. Reviews* 30: 323 (1942).
18. SHARP, D. G., TAYLOR, A. R., BEARD, D. and BEARD, J. W.: Electrophoresis of normal rabbit serum. *Jour. of immunol.* 44: 115 (1942).
19. MOORE, D. H. and LYNN, J.: Electrophoretic measurements on normal human plasma. *J. Biol. Chem.* 141: 819 (1941).
20. BURNET, F. M. and others.: Production of antibodies. Mac Millan and Co. Limited., 1941.
21. HEIDELBERGER, M.: Chemical aspects of the precipitin and agglutinin reactions. *Chem. Reviews.* 24, N° 2, April, 1939.
22. HEIDELBERGER, M. and AVERY, O. T.: The soluble specific substance of Pneumococcus. *J. Exper. Med.* 28: 73 (1923).
23. HEIDELBERGER, M., GOEBEL, W. F. and AVERY, O. T.: The soluble specific substance of Pneumococcus. *J. Exper. Med.* 42: 727 (1935).
24. LANCEFIELD, R. C.: The antigen complex of Streptococcus haemolyticus. III Chemical and Immunological properties of the species-specific substance. *J. Exper. Med.* 47: 481 (1928).
25. LANCEFIELD, R. C.: The significance of M and T antigens in the cross reactions between certain types of group A hemolytic Streptococci. *J. Exper. Med.*, 71: 539 (1940).
26. HEIDELBERGER, M. and KENDALL, F. E.: Specific and non-specific polysaccharides of type IV Pneumococcus. *J. Exper. Med.* 53: 625 (1930).
27. TILLET, W. S., GOEBEL, W. F. and AVERY, O. T.: Chemical and Immunological properties of a species-specific carbohydrate of pneumococci, *J. Exper. Med.* 52: 895 (1930).
28. AVERY, O. T. and HEIDELBERGER, M. Immunological relationships of cell constituents of pneumococcus. *J. Exper. Med.* 38: 81 (1923).
29. AVERY, O. T. and GOEBEL, W. F.: The isolation and properties of the acetyl polysaccharide of Pn Type I. *J. Exper. Med.* 58: 731 (1933).
30. ANDERSON, C. G.: An introduction to Bacteriological Chemistry. Edinburgh E. & S. Livingstone, 1938.

31. MARRACK, J. R.: The chemistry of antigens and antibodies. *Medical Research Council Special Report N.º 230*, H. M. Stationery Office, London, 1938.
32. HEIDELBERGER, M. and HOBBY, G. L.: Oxidized cotton, an immunologically specific polysaccharide. *Proc. Nat. Acad. of Sciences* 28: 516 (1942).
33. WEIL, A. J.: The Wassermann antigen and related alcohol-soluble antigens. *Bacteriological Reviews* Vol. 5, N.º 4. Dec., 1941.
34. SCHIFF and ADELSBERGER.: *Zeits. immunitats.* 40: 335 (1924).
35. KAHN, R. L.: Serology in Syphillis Control. The Williams & Wilkins Co., Baltimore, Md. (1942).
36. RYTZ, F.: Specificity in the Serodiagnosis of syphilis. *Am Jour. of Clin. Path.* 12: 166 (1942).
37. MENNINGER, W. C., TOPEKA KAN and BROMBERG, L.: Wassermann test in 500 cases of neurosyphilis with positive cerebro spinal. *J. Lab. and Clin. Med.* 20: 698 (1935).
38. ONETTO, E. A., LEYTON, G. R. y BARRIOS, M.: Tests rápidos de floclulación en lámina para el serodiagnóstico de la lúes. *Anales de la sección Urología del Hospital del Salvador.* 1940.
39. KAHN, R. L.: A serologic verification test in the diagnosis of latent syphilis. *Arch. Derm. & Syphil.* 41: 817 (1940).
40. KAHN, R. L. The quantitative Kahn reaction. *Ven. Dis. Infor.* 20: 255 (1939).
41. KAHN, R. L., MC. DERMOTT, E. B. and MARCUS S. Effect of temperature on Kahn reaction. *Amer. J. of Syph., Gon. and Ven. Dis.* 25: 151, 157, 162, 173 (1941).
42. KAHN, R. L.: Evaluation studies as indicators of serologic reliability. *Ven. Dis. Inform.* 22: 345 (1941).
43. KAHN, R. L.: The verification test in the serology of syphilis. *J. of Lab. and Clin. Med.* 28: 1175 (1943).
44. KAHN, R. L.: Technique of the Standard Kahn test and the Special Kahn procedures. University of Michigan Press, October, 1944.
45. WIENER, A. S.: Blood groups and transfusion. Charles C. Thomas Publishing Co. Springfield Illinois, 3d ed. (1943).
46. ECKER, E. E. and PILLEMER, L.: Complement. *Ann. N. Y. Acad. of Sciences*, 43: 63 (1942).
47. HEIDELBERGER, M. A quantitative, absolute method for the estimation of complement (alexin). *Science* 92: 534 (1940).
48. HEIDELBERGER, M.: Quantitative chemical studies on complement or alexin. I. A method. *J. Exper. Med.* 73: 681 (1941).
49. HEIDELBERGER, M. and MAYER, M.: Addition of human complement to specific precipitates. *J. Exper. Med.* 75: 285 (1942).
50. HEIDELBERGER, M.: BIER, O. G. and MAYER, M.: Fixation of complement nitrogen and complement components by specific precipitates. *Federation Proceedings.*, 1: 178 (1942).
51. HEIDELBERGER, M., BIER, O. G., Leyton, G. R. and MAYER, M.: A comparison of human and guinea pig components and their component fractions. (to be printed) 1945.