

Jules Bordet (1870-1961): el padre del complemento

Jules Bordet (1870-1961): the father of the complement

Glenda Ernst¹, Varela Elia beth², Romina Ursino³, Pablo Young⁴

RESUMEN

Jules Bordet (1870-1961), quien había obtenido el título de Médico a los 22 años, completó su formación en el Instituto Pasteur junto destacadas personalidades como Elie Metchnikov (premio Nobel de Medicina), Emil von Behring, Paul Ehrlich y Richard Pfeiffer. Este prestigioso grupo estaba abocado a estudios relacionados con la inmunidad, a pesar de que sus descubrimientos acerca de los potenciales terapéuticos del suero tenían como limitante no poder explicar gran parte de los mecanismos mediante los cuales ocurrían estos procesos. Bordet mostró que el suero de un animal inmune podría matar a las bacterias gracias a la presencia de un componente termolábil, el cual era independiente de la inmunización. Años más tarde, postuló que estos componentes denominados sistema de complemento, en forma conjunta con los anticuerpos del suero inmune, podrían generar el mecanismo de lisis contra microorganismos invasores, y que la cantidad de complemento en un suero es finita y se consume ante un proceso infeccioso. Estos hallazgos le valieron el Premio Nobel en el año 1919.

Palabras clave: lisis, inmunidad, complemento.

ABSTRACT

Jules Bordet (1870-1961), who obtained the title of Doctor at the age of 22, completed his training at the Institute Pasteur together prominent personalities as Elie Metchnikov (Nobel Prize in Medicine), Emil von Behring, Paul Ehrlich and Richard Pfeiffer. This prestigious group, focused on studies related to immunity, despite its findings about the therapeutic potentials of serum, has the limitation of not being able to explain much of the mechanisms in which these processes occur. Bordet has demonstrated that the serum from an immune animal could be kill the bacteria, thanks to the presence of a heat-labile component, which was independent of the immunization. Years later, he postulated that these components called complement system, together with immune serum antibodies, contributes to generate the mechanism of lysis against invading microorganisms and that the amount of complement in a serum is finite and consume before an infectious process. These findings were worth the Nobel Prize in 1919.

Keywords: lysis, immunity, complement.

Fronteras en Medicina 2017;12(3):113-116

Jules Bordet (**Figura 1**) nació en Soignies, Bélgica, el 13 de junio de 1870, hijo de Therese Celestine Vandennebeele (1831-1919) y de Charles-Henri Thomas Joseph (1834-1905). En 1874, su familia se trasladó a Bruselas. Asistió a una escuela primaria en la *Ecole Moyenne*, donde su padre enseñaba¹.

La escuela secundaria despertó su pasión por la química. A los dieciséis años, en 1886, se inscribió en la Facultad de Medicina de la Universidad Libre de Bruselas. Su temprana edad y talento le permitieron calificar para una beca en el Instituto Pasteur en París¹. Allí se formó junto a Elie Metchnikov (1845-1916) (**Figura 2**), investigador que recibió el Premio Nobel de Medicina de 1908 por sus trabajos sobre inmunidad y fagocitosis. Sin embargo, Bordet vivió una época en la

que se conocía relativamente poco acerca de los mecanismos fisiológicos subyacentes a las ciencias biológicas; los métodos elaborados de laboratorio no estaban disponibles, por lo que la creatividad y capacidad de razonamiento eran las principales herramientas².

Esa época, el Instituto Pasteur alojaba un plantel de destacados científicos tutorados por Elie Metchnikoff, quien dio un primer paso adelante cuan-



Figura 1. Jules Bordet. En: https://en.wikipedia.org/wiki/Jules_Bordet; consultado 10/8/2017.

1. Comité Asesor Científico, Departamento de Docencia.
2. Administrativa, Servicio de Oftalmología.
3. Administrativa, Servicio de Neumonología.
4. Servicio Clínica Médica y coordinador del Comité de Docencia. Hospital Británico de Buenos Aires.

Correspondencia: Dra. Glenda Ernst | Coordinadora del Comité Asesor Científico, Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina | Tel: (5411) 43096400 int 1171 | GErnst@hbritanico.com.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 04/06/2017 | Aceptado: 21/07/2017

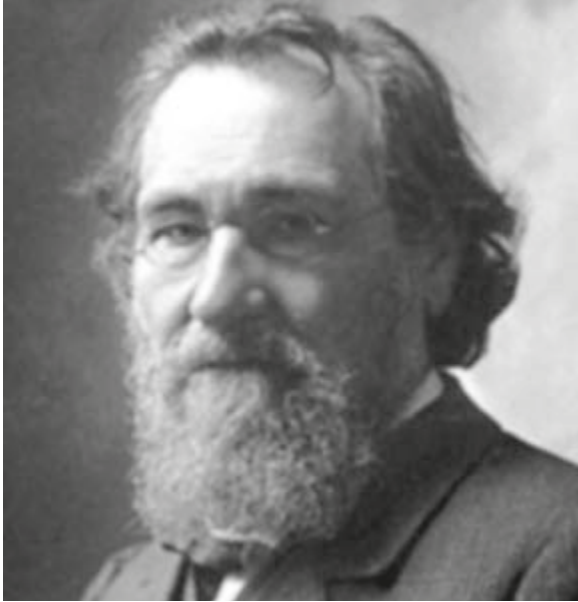


Figura 2. Elie Metchnikoff. En: https://en.wikipedia.org/wiki/%C3%89lie_Metchnikoff; consultado 10/8/2017.



Figura 3. Emil von Behring. En: https://en.wikipedia.org/wiki/Emil_von_Behring; consultado 10/8/2017.



Figura 4. Paul Ehrlich. En: https://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Ehrlich; consultado 10/8/2017.



Figura 5. Richard Pfeiffer. En: https://en.wikipedia.org/wiki/Richard_Friedrich_Johannes_Pfeiffer; consultado 10/8/2017.

do descubrió la fagocitosis y se convirtió en el padre de la teoría celular de la inmunidad. Emil von Behring (1854-1917) (**Figura 3**) demostró que, en los animales inoculados con bacterias, las toxinas desarrollaban una gran cantidad de una sustancia antitoxina protectora en el suero.

En la década de 1890, Behring, junto con Paul Ehrlich (1854-1915) (**Figura 4**), desarrollaron un suero terapéutico que contenía antitoxina de la difteria, por el cual Behring obtuvo el primer Premio Nobel de Medicina 1901. Sin embargo, el entusiasmo disminuyó cuando la terapia del suero resultó ser poco efectiva debido a sus efectos secundarios. A pesar de los avances

logrados hasta ese momento, el mecanismo de la inmunidad del suero continuaba sin ser esclarecido³.

En 1895 Bordet colaboró con Richard Pfeiffer (1858-1945) (**Figura 5**), quien había descrito un fenómeno por el cual la bacteria del cólera introducida en el peritoneo de cobayos era inmovilizada y destruida. Sin embargo, el suero inmune no pudo matar a las bacterias en un tubo de ensayo^{4,5}. Bordet mostró que el suero de un animal inmune podría matar a las bacterias, incluso en un tubo de ensayo, siempre que estuviera fresco y no inactivado por calor (**Figura 6**). En este experimento, mostró que agregando una pequeña cantidad de suero fresco de un animal no inmune a los tubos de ensayo con sue-

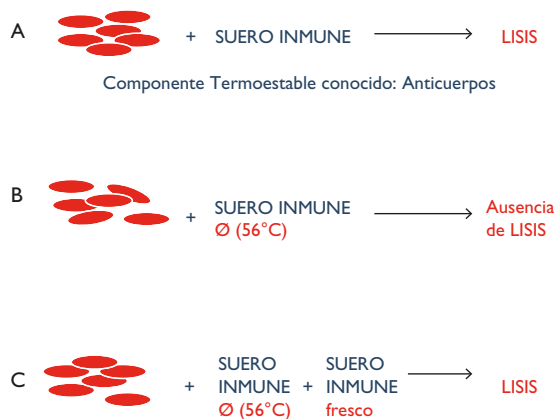


Figura 6. Experimento de Jules Bordet. Se observan en rojas las bacterias que en presencia de un suero inmune se lisaban (A); si el suero era sometido a 56°C durante 30 minutos, en idénticas condiciones, las bacterias no se lisaban (B) y finalmente si al tubo del ítem B se lo suplementaba nuevamente con suero fresco, volvía a observarse el fenómeno de Lisis (C).

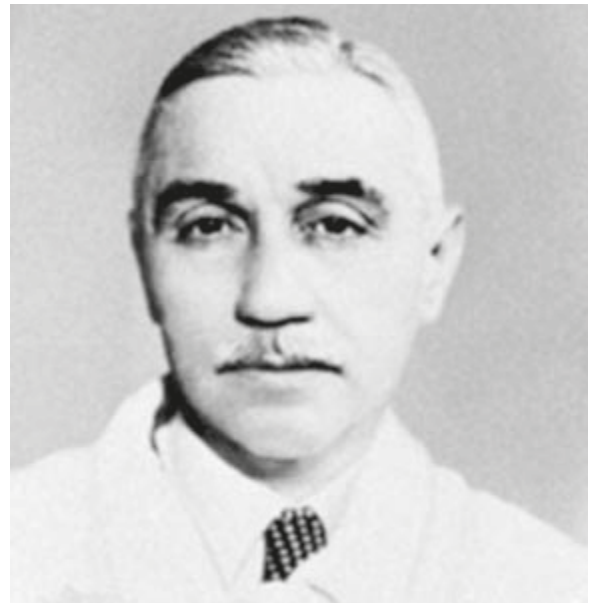


Figura 7. Octave Gengou. En: https://en.wikipedia.org/wiki/Octave_Gengou; consultado 10/8/2017.

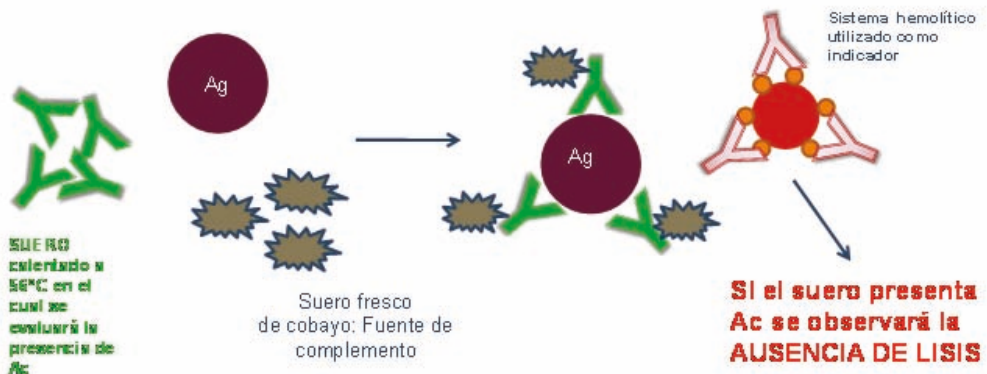


Figura 8. Reacción de fijación de complemento. Jules Bordet demostró que el suero tiene dos componentes claves que actúan conjuntamente para lisar componentes extraños. Uno de ellos es termoestable y requiere de una inmunización previa (anticuerpos) y otro de ellos sensible a la temperatura que es independiente de la temperatura (complemento). Basado en estos principios y utilizando como fuente de complemento suero fresco de coballos, él desarrolló esta técnica para demostrar la presencia o ausencia de anticuerpos en el suero de un paciente. La liberación de la hemoglobina es fácilmente medible, por lo que se valió de un sistema hemolítico (GR sensibilizados con anticuerpos antiestroma de GR) para evidenciarla.

ros calentados provenientes de animales inmunizados, se restauraba la capacidad de este último para matar las bacterias. Es decir, el suero para producir la lisis de las bacterias, además de anticuerpos, aportaba un componente lítico que era termolábil y era independiente de la inmunización, por lo que se denominó a este componente sensible a la temperatura, “alexina”, actualmente conocida como “complemento”.

En experimentos posteriores, Bordet demostró que el complemento presentaba un papel similar en los procesos hemolíticos. El suero de cobayos inmunizados con glóbulos rojos de conejo generaba un suero capaz de lisar *in vitro* glóbulos rojos de conejo. Posteriormente, Bordet

junto con Octave Gengou (1875-1957) (**Figura 7**) desarrollaron la prueba de fijación de complemento. Postuló que el complemento, en forma conjunta con los anticuerpos del suero inmune, contribuiría a generar el mecanismo lítico contra organismos invasores. También hipotetizó que la cantidad de complemento en un suero es finita y se consume ante un proceso infeccioso⁶⁻⁸.

Esta acción simultánea del complemento y los anticuerpos indujeron a Bordet a pensar en la posibilidad de utilizar una reacción de lisis para buscar la presencia de anticuerpos en un suero. De este modo mediante la adición de bacterias al suero de un paciente y un sistema hemolítico se puede evidenciar la presencia de anticuerpos del paciente (**Figura 8**)⁹.



Figura 9. August von Wassermann. En: https://en.wikipedia.org/wiki/August_von_Wassermann; consultado 10/8/2017.

Esta prueba de fijación del complemento se convirtió en la base de algunos ensayos serológicos utilizados en la medicina a lo largo del siglo XX. Mediante la detección de anticuerpos contra patógenos específicos, se pudo llevar cabo el diagnóstico de decenas de infecciones cuyo agente etiológico era difícil de cultivar. Un ejemplo de esto fue la reacción de Wassermann, desarrollada por August von Wassermann (1866-1925) (**Figura 9**) para la detección de la sífilis a principios de 1900¹⁰.

Bordet permaneció en el Instituto hasta 1901, cuando regresó a Bélgica para fundar el Instituto Pasteur de Bruselas. Sin embargo; nunca se desvinculó del Instituto Pasteur de París, ciudad a la que se trasladaba regularmente para impartir cursos anuales de mi-



Figura 10. Premio Nobel, Jules Bordet (1919).

crobiología. En 1896 obtuvo el grado de Doctor por la Universidad de Bruselas.

En el Instituto Pasteur de Bruselas, se desempeñó como director desde su inicio hasta 1940. Además, fue profesor de bacteriología en la Universidad libre de Bruselas desde 1907 y honorario desde 1935. En 1919, recibió el Premio Nobel (**Figura 10**).

Vivió las dos guerras mundiales mostrando su perfil pacifista. En 1924, se unió a la Liga de Naciones para evitar la utilización de gases venenosos en la guerra. Durante la Segunda Guerra se escondió, perseguido por las milicias fascistas. A pesar de ello, permaneció en la lucha de científicos reclamando la suspensión de las pruebas con bombas nucleares.

Este brillante científico, cuyos hallazgos permitieron sentar las bases de lo que hoy conocemos como Sistema de Complemento, falleció el 6 de abril de 1961, a los 91 años de edad, en Bruselas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dworkin J, Tan SY. Jules Bordet (1870-1961): pioneer of immunology. *Singapore Med J* 2013;54:475-6.
2. Schmalstieg FC Jr, Goldman AS. Jules Bordet (1870-1961): a bridge between early and modern immunology. *J Med Biogr* 2009;17:217-24.
3. Ehrlich and Von Behring. *JAMA* 2017;317:1381.
4. Pfeiffer R. Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. *Fur Hygiene und Infektionskrankheiten* 1894;17:355-400.
5. Pfeiffer R. Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über Spezifisch bactericide Prozesse. *Zeitschrift fur Hygiene und Infektionskrankheiten* 1895;18:1-16.
6. Bordet J. Les serums hemolytiques, leurs antitoxines et les theories des serums cytolitique. *Annales de L'Institut Pasteur* 1900;14:257-96.
7. Bordet J. Agglutination et dissolution des globules rouges par le serum. *Annales de L'Institut Pasteur* 1899;15:273-97.
8. Bordet J, Gengou O. Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums anti-microbiens. *Annales de L'Institut Pasteur* 1901;15:289-302.
9. Olmstead MP, Povitzky OR. The Complement Fixation Reactions of the Bordet-Gengou Bacillus. *J Med Res* 1916;33:379-92.
10. Ledermann W. Since Wassermann to VDRL in the ancient Bacteriological Institute of Chile. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31:619-24.