

BIOLOGIA.

Origen de las antitoxinas según la teoría de Erlich.

La circunstancia de haberse observado que la inyección de cierta cantidad de toxina, en condiciones especiales a animales susceptibles, da lugar a la producción de una cantidad mucho mayor de antitoxina, por ejemplo, que una unidad de toxina puede producir 100,000 unidades, demuestra que el proceso de formación de la antitoxina no es un fenómeno de simple neutralización o de transformación, sino de orden biológico análogo al proceso de secreción interna, debido a la acción de las células vivas cuando son estimuladas por una substancia orgánica apropiada; los modernos estudios de la composición anatómica de la célula y de sus funciones, así como el conocimiento químico de las substancias capaces de excitar la producción de anti-cuerpos en las células permiten, intentar una explicación del proceso de formación de las antitoxinas.

Sabemos que la célula tiene una complejidad química y una complejidad histológica. Independientemente de las inclusiones diversas (vacuolos digestivos, masas de sustancias de reserva, partículas minerales, etc.) se puede reconocer en las células la existencia, en ciertos momentos, de una masa central de sustancia viscosa que parece separada del protoplasma ambiente como el mismo protoplasma está separado del medio exterior. Se da el

nombre de núcleo a esta masa central y se reserva el de citoplasmo al protoplasma que lo rodea; en el núcleo mismo se encuentran una o varias masas distintas que se han llamado nucleolos.

Hay una relación entre la composición química de una célula y los elementos anatómicos que la constituyen, dándole la forma y la vida elemental con que se nos manifiesta.

Existe en el núcleo una red de sustancias más o menos resistentes, formada por un filamento enrollado, *spirina*, formado de gránulos como las cuentas de un rosario. Esta retícula tiene también una división longitudinal; las mallas de la red nuclear están llenas de una sustancia más fluida llamada jugo nuclear. La sustancia de esta red es bastante ávida de los colores de anilina y esto facilita distinguirla en las preparaciones histológicas; a estas redes las han designado con el nombre de cromáticas y Weismann ha localizado en ellas las propiedades de la herencia, aun que sin ningún fundamento científico hasta ahora. Se da el nombre de cromosoma a cada porción del rosario y en el núcleo celular de algunos animales suelen encontrarse hasta cuatro cromosomas dobles. Se designa con el nombre de cromomero a cada gránulo de los cromosomas.

En el citoplasmo que rodea el núcleo se observarán de preferencia dos clases de sustancias, un pequeño gránulo llamado centrosomo, rodeado de una esfera yalina que se llama centrosfera o esfera directriz. Durante el período kariokinético de la célula, este centrosomo se divide en dos, que se rodean de la otra de las sustancias que hemos dicho rodean al núcleo. Esta segunda sustancia llamada anfiaster y figura acromática, porque no se colora por las anilinas, resulta de la distribución particular de los átomos y del citoplasma al derredor de las esferas directrices.

Si he recordado ligeramente los principales elementos de que la célula está compuesta, es para entender mejor la teoría de Ehrlich que supone que las antitoxinas provienen de los elementos moleculares y atómicos: Ehrlich pretende que cada célula tiene dos funciones: la primera es la función fisiológica (secretoria en el caso de una célula de las glándulas, conductora en el caso de una fibra nerviosa, etc.), y la segunda función es la de la nutrición, necesaria para reemplazar la pérdida o

gasto que se efectúa constantemente. Supone una constitución similar para cada una de las moléculas complejas del protoplasma vivo que forma la célula; en cada molécula existe una porción que desempeña la función específica de la célula. Esta función es la más importante, y Ehrlich la denomina el centro activo (leitungskern).

La segunda porción a la que concierne la nutrición, es más importante en su relación con la inmunidad. La considera como teniendo dos funciones, toma moléculas apropiadas de las sustancias alimenticias existentes en la sangre o en la linfa en que está bañada, y las altera en tal forma que las transforma en material vivo que puede formarse en la molécula del protoplasma, a fin de reponer la que ha sido empleada en la vida de la célula.

La función de "tomar" moléculas de alimento de los tejidos circundantes, implica una facultad seleccionadora, pues no podemos imaginarnos que todas las moléculas que circulen en la sangre y en la linfa sean apropiadas en toda ocasión a todas las células. Esta selección aparentemente inteligente de material a propósito, es naturalmente en el fondo un proceso químico; la molécula alimenticia se adhiere a alguna porción de la célula, para la cual tiene una afinidad química. Ahora bien; Ehrlich supone que esta afinidad para las moléculas alimenticias, está en ciertas porciones de la molécula del protoplasma, en ciertos grupos de átomos, a los que denomina "cadenas laterales, receptores o haptinas." La molécula del protoplasma posee numerosos grupos de átomos, cada uno de los cuales tiene una afinidad para cada uno de los cuerpos que circulan en los líquidos del cuerpo, y que es necesario para la vida de la molécula en cuestión.

Según esta teoría, la nutrición de la molécula se efectúa de la manera siguiente: Una molécula de la sustancia nutritiva apropiada, en el líquido que circunda la célula, se pone en contacto con uno de los receptores, para el cual tiene una afinidad química, y ambos se unen. Este es el primer paso en el proceso. El alimento "ancla" en la célula por medio de un receptor para el que tiene una afinidad combinante específica, o, usando las mismas palabras de Ehrlich, encaja como encaja una llave en su chapa.

El segundo período del proceso envuelve en sí un período que se ha comparado al de la digestión, por medio del cual la molécula alimentadora es alterada de una manera profunda, y después es absorbida en todo o en parte por la molécula del protoplasma.

Lo mismo se produce cuando se envenena una célula; para esto se necesita que la molécula de la toxina contenga un grupo de átomos que se unan específicamente a los átomos o cadenas laterales de una de las células del cuerpo. Se ha demostrado que esta molécula de toxina contiene un grupo haptóforo de átomos que pueden combinarse con la antitoxina, y un grupo toxóforo del que depende su acción tóxica, pudiendo decir que el primer período de la intoxicación de una célula por medio de una verdadera toxina consiste en la unión de un grupo haptóforo de átomos de la toxina a un receptor de una molécula del protoplasma, siendo este receptor uno de los que "encajan como encaja la llave en la chapa."

Cada molécula del protoplasma tiene una cantidad incontable de receptores, de los cuales sólo cierto número es apropiado para esta toxina; en este primer paso la molécula de la toxina queda "anclada" a la célula viva, y en el segundo período entra en acción la radícula toxófora de la toxina. Podemos considerar este grupo toxóforo, como ejerciendo una acción más o menos parecida á la enzimática, en el protoplasma, a través del grupo haptóforo y el receptor por medio de los cuales está unido.

El resultado es que el protoplasma ha sido envenenado. Si se unen sólo unos cuantos de sus receptores a las moléculas de las toxinas, el envenamamiento puede ser ligero, en tanto que si quedan ocupados unos más, el centro de funciones de la molécula quedará afectado, presentándose signos marcados de destrucción, y si se unen aún más moléculas de toxina, la molécula del protoplasma se muere.

El punto esencial en este proceso es exactamente análogo a la nutrición natural, solo que en un caso el receptor se une a la molécula que ataca, puede decirse, la célula, en tanto que en otro se une a una molécula que se asemeja a la molécula alimenticia, pues tiene un grupo haptóforo con afinidades químicas similares. De ahí que la *intoxicación con toxinas bactericas*

sea un proceso esencial de nutrición; pero pervertido en sus últimos períodos por la naturaleza del grupo toxóforo de la toxina.

Si la molécula del protoplasma es atacada por un número de moléculas de toxina insuficiente para producir la muerte, un número asimismo considerable de receptores serán comidos por las toxinas, y debemos por lo mismo considerar estos receptores como inútiles. Sin embargo, el protoplasma necesita de estos receptores, y esta necesidad puede hacerse aún más urgente desde que está envenenado, y pueden efectuarse cambios metabólicos más rápidamente, y de ahí que sobrevenga una necesidad mayor de una nutrición renovada. Deben formarse por lo mismo nuevos receptores y Ehrlich compara su regeneración al ingerto de nuevos tentáculos de la hidra, para reponer aquellos que se han perdido.

Supongamos ahora que una dosis nueva de toxina llega a la célula y que nuevos receptores son atacados por la toxina; pero no en número suficiente para matar a la célula. El mismo proceso ocurre; los receptores quedarán inútiles y una siembra nueva de la misma naturaleza da margen al nacimiento de nueva semilla igual.

Ahora bien; de acuerdo con las bien conocidas leyes del *entrainement*, en virtud de las cuales una parte del cuerpo puede irse acostumbrando gradualmente a efectuar una función dificultosa al principio, pero que con el uso va haciéndose más y más fácil, la molécula del protoplasma va adquiriendo gradualmente la facultad de producir estos receptores más y más fácilmente, debido a dosis bien determinadas de toxina. Si éstas se repiten en cantidades apropiadas y a intervalos adecuados, la célula se habitúa, por decirlo así, á producir estos receptores, y puede ultimadamente hacerlo en exceso y mucho más allá de sus exigencias fisiológicas, y si estos receptores están formados en tal exceso que no puedan permanecer adheridos a la célula, algunos son empujados, por decirlo así, por los más jóvenes y nuevos, que van creciendo para ocupar su lugar, y pasarán libremente a la sangre. Como hemos visto, están constituidos de tal manera que se unirán específicamente con la toxina particular inyectada. *Estos receptores empujados constituyen la anti-toxina*, y la formación de la sustancia se debe simplemente a la

separación patológica de los grupos de átomos en virtud de la cual la molécula de la toxina se une o agrega al protoplasma vivo. Todo el proceso se explica como uno de nutrición pervertida.

Resulta que moléculas de determinadas células son el "sitio de producción" de los anticuerpos. La idea original de Ehrlich acerca de este punto, es la que ya dijimos, que las antitoxinas se producían de aquellas células sobre las que actuaban específicamente las toxinas, es decir, en las células susceptibles. Como por ejemplo: en el caso de tétanos, supuso que la antitoxina se formaba por las células en el sistema central nervioso, y explicaba la gran dificultad de inmunizar á los animales contra estas toxinas, señalando la gran susceptibilidad de las células a la acción de este veneno. Es sólo en las células de sistema nervioso central, en las que se forma la antitoxina, y estas células son en extremo fáciles de matar por la toxina, y son necesarias para la vida. La evidencia principal en favor de esta teoría, se deriva de los experimentos hechos por Wassermann y Roemer.

La circunstancia de que los receptores del protoplasma celular tienen una marcada afinidad específica por las proteínas, ha hecho pensar en que la naturaleza química de los grupos haptóforos sería una proteína que tenga como acción principal la producción de los anticuerpos. Se comprende el inmenso alcance que tendría esta observación; pero si se confirma, fácil sería en el futuro encontrar el cuerpo específico de las proteínas y probar cuando se quisiera la producción de las antitoxinas.

Por lo mismo es necesario determinar si todas las sustancias que dan lugar al nacimiento o a la producción de anticuerpos al ser inyectados, son proteínas. Debemos admitir desde el principio que esto en muchos casos no puede ser demostrado. La constitución química de las toxinas, ezimas y muchos otros antígenos, es hasta la fecha desconocida. Mas en aquellos casos en los que la composición química de la sustancia prima está asegurada, vemos que invariablemente es de naturaleza proteína, así pues, las soluciones de cualquiera de las proteínas coagula-

bles, dará lugar á la producción de aglutininas, las que son por sí mismas de naturaleza proteina, y darán lugar, al ser inyectadas en animal apropiado, a la formación de antiaglutininas; los constituyentes de la proteina de los corpúsculos rojos de la sangre y las sustancias que forman su estroma, producen la formación de hemolisinas. Pueden contarse otros casos más. Puede tomarse como definitivamente establecido el hecho de que cualquiera que sea la naturaleza del antígeno y se considere en uno de los grupos conocidos, ese antígeno es una proteina.

Acerca de la naturaleza de los cuerpos de constitución desconocida, que forman anticuerpos, como por ejemplo las toxinas, las enzimas, etc., nos debemos preguntar si estos no son en realidad proteínas, a pesar de su falta de producción de reacciones proteicas, como aceptan generalmente los químicos, y podemos definir las proteínas como sustancias que se unen en forma específica, el haptóforo con el receptor, con la molécula viva del protoplasma. Podemos admitir que las toxinas y las enzimas, cualquiera que sean sus reacciones químicas, y sean o no son sustancias alimenticias para las células, se combinan con el protoplasma en la forma que es característica de las proteínas, y deben ser consideradas como proteínas, si se consideran desde este punto de vista. Y no debemos olvidar que muchas de las sustancias que consideramos como toxinas, son en efecto de valor en la nutrición del animal que las forma y que sólo obran como venenos en otras especies. Así por ejemplo, la antitoxina del suero de la anguila, debe alimentar las células de la anguila, pero es una toxina poderosa para casi todas las demás especies. Si cualquier animal puede utilizar la toxina del tétanos, la toxina de la difteria, etc., como pábulo celular, es dudoso, a pesar de que hay algunos experimentos que se han efectuado y que tienden a demostrar que tal es el caso. Así pues, la rata es relativamente inmune a la toxina de la difteria, y no presenta síntomas algunos después de la inyección de una cantidad que es letal para muchos conejos, no debiéndose esta inmunidad a la presencia de una antitoxina. Siendo esto así, desde luego aparece claro que la toxina de la difteria desaparece de la sangre de la rata en virtud de formar una combinación con las células del animal, sin lesionarlas, y podemos suponer casi con seguridad, que es de algún valor en la nutrición, si bien esta suposi-

ción, como es natural, no presenta una prueba directa y franca.

En una forma similar, desaparece la toxina del tétanos de la sangre de los escorpiones, sin formarse ningún anticuerpo.

Podemos definir las proteínas como sustancias que cuando se inyectan en animales apropiados, causan la producción de los anticuerpos.

Debemos considerar ahora la cuestión de los animales que son apropiados para la producción de anticuerpos. Las experimentaciones con precipitinas demuestran que las sustancias proteínicas existen en el suero de cualquier especie de animales, y que estas son diferentes de las que se presentan en otros. Debemos considerar la molécula de la proteína de cualquier tipo (por ejemplo una globulina), como de gran complejidad y capaz de varias modificaciones ligeras que son inapreciables en los análisis químicos en globo, pero que son evidentes en las células animales vivas. La globulina humana difiere de la globulina del caballo, y la de éste de la del carnero. Además, algunos hechos tienden a demostrar que existen diferencias entre las proteínas de animales de las mismas especies, y que las proteínas en el suero de un hombre o de un caballo, no son exactamente las mismas que en otro hombre ó en otro caballo. Estas diferencias se presentan, como resultado del último paso en el proceso de la digestión; los materiales alimenticios son destruidos y transformados en cuerpos más simples en el canal alimenticio, siendo formados de nuevo al pasar por las células epiteliales, que están a lo largo de la estructura, y en este proceso, adquieren ciertos caracteres distintivos, peculiares a la especie o al animal en cuestión.

El requisito principal de su propiedad como alimento, está en que las moléculas de la proteína debieran poseer haptóforos, que se "adaptan" a los receptores de las moléculas de la célula; el segundo, igualmente importante, es el que las moléculas de las proteínas sean "digeribles" por la célula. Si el primero de estos requisitos falla, desde luego la molécula de la proteína no se une con las células; puede permanecer durante largos períodos en la sangre, como sucede en el caso de la toxina del tétanos en la sangre de los orcos, en la que permanece durante

meses después de la inyección,) o puede ser probablemente eliminada con las excreciones, ó en otra forma. En este caso no puede formarse ningún anticuerpo.

Cuando la molécula proteína inyectada, encuentra un receptor apropiado, y se une con él, o cuando el compuesto resultante no es apropiado para la nutrición de la célula, y por lo mismo no puede ser "digerido" por ella, el caso es diferente. Los receptores que se encuentran ocupados por las moléculas de las proteínas son inútiles para la célula, y las condiciones que hemos discutido al tratar de la acción de las toxinas, se reproducen, aún cuando no exista acción tóxica; los receptores son inútiles y tienen que ser regenerados y en condiciones apropiadas pueden producirse en exceso y formar anticuerpos. Existen tres formas para determinar la propiedad de cualquier animal, para la producción de un anticuerpo para una proteína dada, y dichas tres formas son las siguientes:

1. La proteína no debe existir natural en la sangre del animal.
2. Debe poseer haptóforos que se "adaptan" a los receptores de las células animales.
3. El compuesto que se forma de esa manera, debe ser "indigerible" por las células y debe ser inútil para su nutrición.

Sabemos que las precipitinas no se presentan normalmente en la sangre de cualquier animal para las proteínas que circulan en ese líquido; es sólo la inyección de una proteína extraña, la causa de su producción. Además, entre más semejantes son dos especies de animales, menor es la producción de precipitina cuando se inyecta el suero de uno a otro de esos mismos animales. Así pues, para preparar un suero antihumano poderoso, la sangre de un hombre debe ser inyectada en un conejo, pavo, etc., y no en el mono. Si como parece, es verdad, que el suero de un animal cause la producción de precipitinas cuando se inyecta en otro de la misma especie, esto no afecta en nada el argumento, pues estas precipitinas sólo ocurren en una cantidad mínima, y sólo demuestran que los líquidos y tejidos de los diferentes animales de las varias especies parecidas, o de las mismas especies, no son en realidad idénticos.

Esto no tiene nada de sorprendente si consideramos lo variado que son las constituciones y la susceptibilidad de diferentes

personas. Por otra parte, no es nada raro encontrar auto-aglutininas en la sangre humana, por ejemplo, aquellas sustancias que aglutinan los corpúsculos rojos del hombre. Cuando este es el caso, vemos que estas aglutininas no tienen ni ejercen acción sobre los corpúsculos rojos de las personas de las cuales se ha extraído el suero, pero sí sólo en los de otros individuos.

El estroma de los corpúsculos no puede ejercer acción como antígeno sobre las células con las que se pone normalmente en contacto. (La forma en que estas auto aglutininas se producen, y su objeto si acaso lo tienen, o bien su empleo en la economía del cuerpo, están hasta la fecha sin explicación.)

La existencia y formación de los anticuerpos secundarios, tales como los anticuerpos para los mismos anticuerpos, señalan en la misma dirección. Así pues, si se inyectan bacilos tifoideos o sus constituyentes de proteína en los conejos u otros animales, el anticuerpo específico, (la aglutinina), se produce y se acumula en gran cantidad en la sangre, pero no produce anti-aglutinina. Si se inyecta este suero en un animal de otra especie, y de preferencia uno, que zoológicamente se encuentre muy lejano del primero, se verá que ocurre la formación de anti-aglutininas. La anti-aglutinina producida en cualquier especie de animal, debe tener, además de sus propiedades coagulantes peculiares, la constitución general de una proteína característica del animal, y estar entonces exenta del poder de formar anticuerpos, en tanto que sí lo tuvo mientras se encontró en la sangre que la produjo. Fenómenos semejantes se producen en la formación de otras hemolisinas (amboceptor.)

Refiriéndome a la segunda forma, la posesión de haptóforos, que se adaptan a los receptores del protoplasma del animal, al cual se inyecta, baste con decir, que hasta donde puede seguirse el proceso, las sustancias que producen anticuerpos desaparecen de la sangre del animal en un período de corto tiempo; unas cuantas horas o días.

La tercera forma, es la que la molécula de la proteína no debe ser capaz de asimilación por el protoplasma al que está fijada; no es necesaria la existencia de un grupo toxóforo que lesione la célula. En este caso la producción del anticuerpo no estará acompañada por síntomas de enfermedad. La molécula protoplásmica tendrá algunos de sus receptores ocupados o inu-

tilizados por la proteína extraña, y tendrá que regenerar a otros de la misma naturaleza, pero durante el proceso no será lesionada en manera alguna. Esta es la forma en que explicamos la formación de antitoxinas, como una consecuencia de la inyección de toxoides, que han retenido sus grupos haptóforos, pero perdido los toxóforos, así como la formación de aglutininas (para bacterias no patogénicas), precipitinas, etc.

Pasamos ahora a la otra cuestión: *la de la especificidad*. Hemos visto que las antitoxinas, son por lo general adaptadas sólo a la neutralización de las toxinas que condujeron a su producción. A esta regla hay que hacerles algunas excepciones, reales o aparentes. Así el suero antirobino tiene acción sólo sobre la ricina, la antitoxina del tétanos tiene aparentemente cierta acción sobre el veneno de la serpiente, el suero antivenenoso de la serpiente neutraliza los efectos del veneno del escorpión, y así sucesivamente. La explicación en este caso es indudable, que es, que los venenos en cuestión tienen grupos haptóforos que se semejan mucho unos a otros por sus afinidades químicas, si bien difieren de aquellos de otras toxinas. De ahí que Ehrlich haya sugerido que la robina es la toxina de la ricina, en cuyo caso las porciones combinantes de las moléculas de ambos serían idénticas.

En cualquier caso, la teoría de las cadenas laterales, parece que se adapta bien a ciertos hechos asegurados. Explica la especificidad; los receptores son los que se unen a las toxinas inyectadas que se producen en exceso, y que por lo mismo forman antitoxinas. Mas, en los cambios complejos de metabolismo que deban efectuarse en la célula envenenada, es fácil imaginar que bajo ciertas circunstancias, pueden "formarse" otros receptores en un exceso ligero como resultado de la estimulación general de la célula, o pueden ser desechados también con un exceso ligero como resultado del proceso necrótico o autolítico que se efectúa. Esta será tal vez la explicación que pueda darse a algunas de las excepciones aparentes, y especialmente a aquellas en las que el suero tiene un poder antitóxico ligero sobre la toxina que no ha sido inyectada, en tanto que es mucho más potente en la que ha sido inyectada.

En el último Congreso de Higiene y Demografía que se verificó en Bruselas, uno de los más importantes asuntos que se

discutieron fué el problema de la inmunidad; se observó que la teoría de Ehrlich que acabo de exponer someramente, tuvo la oposición de algunos sabios, entre los que figuraron Bordet y otros distinguidos del Instituto Pasteur de París. En cambio otros, como el fundador de la doctrina de la inmunidad, R. Pfeiffer, el distinguido representante del Instituto de Viena, R. Kraus, y otros, se declararon partidarios decididos de esa teoría. Después se adhirieron otros sabios de laboratorio y lo que es más importante, muchos fenómenos observados sin explicación satisfactoria hasta ahora, han entrado a figurar como elementos en favor de esta teoría, encontrándose su explicación por medio de ella. Es de esperar que nuevas investigaciones de los experimentadores, la confirmen o la hagan sufrir las modificaciones que la ciencia le imprima.

México, junio 14 de 1911.

J. E. MONJARÁS.