

CIENCIA Y CREENCIAS ACERCA DEL MECANISMO DE ACCION DE LOS AGENTES QUIMICOS EN LOS SISTEMAS VIVOS¹

DR. FRANCISCO ALONSO DE FLORIDA²

La distinción entre creencias y teorías es fundamental en el estudio del desarrollo de las ideas científicas. Se hace aquí una cuestión de las creencias con respecto a las dificultades intelectuales que se oponen a la formulación de una teoría que comprenda tanto a los datos de la teoría de los receptores, como a los resultados experimentales relativos a los mecanismos de acción de las macromoléculas inmunológicas. Después de un examen de la literatura clásica se encuentra que los obstáculos provienen de viejas ideas arraigadas en la tradición, más que de los nuevos datos experimentales. Tales creencias se refieren sobre todo al significado funcional del *complemento* y la supuesta *acción tóxica* de los agregados de antígeno y anticuerpo. (GAC. MÉD. MÉX. 99: 609, 1969).

COMO PUNTO de partida convendría explicar el título del trabajo. Las teorías aparecen ante los ojos del investigador organizadas formando estructuras lógicas de una índole tal que son vulnerables a la demostración de su falsedad en la medida de su bondad científica.¹ Es decir las teorías se estructuran de modo que quedan supeditadas al razonamiento o a las pruebas experimentales, las cuales, en su caso, revelarán las contradicciones internas en el

sistema conceptual. Las verdades en ciencia son pues provisionales y en ello radica el progreso científico. Sin embargo, a menudo el investigador se confronta también con creencias (véase a Ortega y Gasset para un estudio a fondo de las creencias²) que son asimismo sistemas de ideas. Las creencias como las teorías en definitiva son opinables, pero éstas últimas se caracterizan porque al paso de los años se cristalizan, por decirlo así, de modo que se hacen refractarias al raciocinio. De hecho no se someten al experimento que se ofrece con el advenimiento de las nuevas técnicas y acaban por tomarse por la realidad misma. Se les reconoce por-

¹ Trabajo presentado en la sesión ordinaria del 26 de marzo de 1969.

² Académico numerario. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

que suelen calificarse de conocimiento adquirido, implicando con ello que tal conquista es de una vez para siempre. No obstante que las creencias por ser opinión, son intrínsecamente vulnerables, la tradición es su salvaguarda; los hombres de ciencia las preservan en los textos y son la tierra firme donde construyen sus edificios intelectuales que no quisieran ver derruidos por alguien que osa minar los cimientos (véase Bennet).³ Las teorías son dinámicas, cambian con la evolución del conocimiento en su contexto más amplio. Las creencias, en cambio, son amarras del pensamiento científico.

Ahora bien, en ocasiones anteriores ya me he referido^{4, 5} a la hipótesis de trabajo que me ha llevado desde la fisiología a la órbita de la inmunología. En esencia la hipótesis es que los anticuerpos fijados a la superficie de las células funcionan como si fueran receptores específicos de los antígenos, de modo que aquellos confieren a la célula una nueva sensibilidad o capacidad de respuesta. Quiero decir que el mecanismo molecular que genera el efecto en el sistema vivo es semejante en lo fundamental, tanto en lo que respecta a la interacción del antígeno con el anticuerpo, como por lo que concierne a la interacción de la droga (transmisor, hormona, neurohormona) y su receptor específico. Aunque esta idea ya se había enunciado desde principios de siglo^{6, 7} nunca se habían especificado sus términos, no se habían precisado los mecanismos, ni por ende se había sometido a la experimentación. Fue así como no tardó en abandonarse.⁷ Nuestro gru-

po en cambio ha tenido éxito al realizar algunos progresos experimentales sobre esa línea. Así por ejemplo, hemos demostrado que la interacción del antígeno con el anticuerpo induce cambios en la conductancia y polaridad eléctrica de la membrana celular (músculo estriado denervado del cobayo) que guardan una similitud muy estrecha con los fenómenos eléctricos producidos por la acción de la acetilcolina (la neurohormona de la transmisión neuromuscular) en la misma membrana.⁸

Pero hemos hecho una cuestión de las creencias porque, desde el momento que hemos querido situar nuestros resultados experimentales dentro de las perspectivas amplias de una teoría que abrace tanto a los datos de la teoría de los receptores como al mecanismo de acción de las macromoléculas inmunológicas en la alergia y la anafilaxia, nos hemos topado con viejas ideas, muy valiosas en su origen, pero ahora más bien mantenidas por la costumbre que fundamentadas en la lógica rigurosa o en nuevos experimentos acordes con la fisiología actual. Muy recientemente, sin embargo, hemos visto con beneplácito que ciertos datos provenientes de otros laboratorios agrietan las viejas concepciones y apuntan en la dirección que es favorable a nuestra propia tendencia. Las creencias a que me refiero pueden agruparse en dos principales:

1. *Toda acción de los antígenos en las células alergizadas tiene como resultado una acción tóxica que puede culminar en la lisis celular.* Mongar y Schild⁹ en una revisión reciente del tema afirman que: "no se conoce, por

ejemplo, si el músculo liso es capaz de fijar el anticuerpo o si responde únicamente en virtud de las acciones farmacológicas de las sustancias activas que se desprenden desde otras células. Si las fibras reaccionan directamente con el antígeno, debería de esperarse quizás que sufriesen alteraciones citológicas en la anafilaxia, pero tales cambios no se han observado hasta el momento en las fibras musculares lisas". Más recientemente, sin embargo, se han venido sumando algunos datos de la literatura¹⁰ que se oponen a postular una necesaria alteración de la estructura celular. Uno de ellos parece ser incontestable. Lichtenstein,¹¹ en efecto, dice que en las reacciones alérgicas de los leucocitos humanos *in vitro*: "la célula es capaz de responder al estímulo antigénico con secreción de histamina mediante un proceso que no es nocivo". Y añade "tal concepto está en conflicto con gran parte de los trabajos de la literatura, los cuales se refieren a las reacciones citotóxicas, nocivas o líticas como mecanismos ligados al desprendimiento de la histamina". Por consiguiente, la lisis celular no es una condición *sine qua non* del efecto antigénico, sino más bien^{7, 11, 12} se trata de un fenómeno añadido.

2. *El complemento está involucrado en todos los efectos biológicos de la combinación del antígeno con el anticuerpo.* Aunque el aserto anterior no se expresa por lo general en forma categórica, de todos modos se le encuentra de manera implícita o explícita en gran número de trabajos acerca de la llamada hipersensibilidad (véase Austen y

Humphrey).¹³ Sin embargo, también muy recientemente se ha dado un mentís a esta antigua idea. Así, por ejemplo, Austen y Valentine¹² señalan la existencia de mecanismos inmunológicos diferentes, es decir con la participación de gammaglobulinas distintas, que al interactuar con el antígeno específico conducen a la liberación de aminas biogénicas, pero que se distinguen porque uno de los sistemas requiere la participación de determinados componentes del complemento, mientras que el otro sistema ejerce su efecto sin la intervención del complemento. Estos experimentos no dejan lugar a dudas porque fueron llevados al cabo en células aisladas. Tal parece entonces que únicamente cuando los antígenos son los propios determinantes macromoleculares de la célula, el sistema es dependiente del complemento.

Pero aun así cabría preguntarse qué significado biológico puede atribuirse al complemento. Sabemos que la acción del complemento se realiza con el concurso de una pluralidad de componentes esencialmente distintos entre sí^{14, 15, 16} y que se encuentran reunidos en el suero de los cobayos comunes, pero asimismo sabemos que ciertas especies de cobayos y de algunos otros mamíferos contienen en el suero tan solo algunos de los componentes. La función de defensa que inicialmente se había atribuido al complemento parece basarse en argumentos débiles y ambíguos.¹⁴ Uno podría entonces preguntarse hasta qué punto se trata de un artificio biológico, potencialmente útil para acometer ciertos problemas de la investigación utili-

zándolo como modelo experimental y sobre todo para el diagnóstico de determinadas enfermedades,¹⁶ pero carente de un significado biológico dentro del contexto de las funciones normales del organismo. Cuando digo *artificio biológico* no quiero decir lo mismo que *artificio instrumental*. Me refiero a la existencia de determinadas condiciones creadas experimentalmente en un sistema biológico y que se manifiestan por un comportamiento nuevo y peculiar del sistema. Otro artificio biológico experimental es, para poner un ejemplo, el modelado de nuevos arcos reflejos por medio de anastomosis nerviosas,¹⁷ o la preparación descerebrada de Sherrington.¹⁸ Pero si la función del complemento no es artificiosa, entonces podría decirse con Doerr¹⁴ que: "si contemplamos el cúmulo de hechos descubiertos hasta la fecha por la investigación podemos sentir cierta satisfacción; pero el entusiasmo se enfría inmediatamente si consideramos que este servicio tan imponente en cantidad no nos ha permitido profundizar en ningún conocimiento fundamental. Weiss, en un artículo notable, opina que la esperanza de ordenar los datos reunidos de modo que constituyen un todo en el sentido más amplio de la teoría del conocimiento es tan poco probable como que se realizara la ilusión de los magos medievales de conseguir el desarrollo del homúnculo de la mezcla de toda suerte de productos químicos en una retorta. La consideración anterior esconde mucha verdad, dice Doerr. Y continúa: "la investigación del complemento, a pesar de lo prolongada

que es ya actualmente y de la riqueza de hechos descubiertos, no constituye un campo cerrado en sí mismo". Doerr se hacía las meditaciones anteriores en 1946, pero más de veinte años después, las mismas reflexiones parecen justificadas.

Las dos creencias mencionadas han presidido durante más de sesenta años los trabajos de anafilaxia y han sido capaces entre otras cosas de aniquilar *teoría de la membrana*, la cual sustentó el intento de Doerr⁷ por establecer una tabla como postulado principal la acción directa antigénica sobre la superficie de las fibras musculares lisas.

Ahora bien, si hurgamos en la literatura clásica no tardamos en encontrar que las dos creencias se originan en una teoría de Ehrlich,¹⁹ la cual tiene para nosotros el interés de basarse precisamente en una analogía entre el mecanismo de acción farmacológico y el mecanismo de acción inmunológico sobre los sistemas vivos.

Veremos primero, por consiguiente, en unas palabras, la teoría inmunofarmacológica de Ehrlich y su influencia en el desarrollo de la fisiología y la farmacología. La teoría encuentra su asiento en las ideas del propio Ehrlich sobre el mecanismo de acción del *complemento*. El genial investigador alemán tempranamente había de admitir que el suero contiene ciertas sustancias bactericidas que ya Büchner²⁰ había demostrado desde 1859 en el suero exento de leucocitos y que había designado como alexinas. Ehrlich dio el nombre de complemento a las alexinas y opinó que en la molécula del complemento exis-

ten dos grupos, uno de los cuales, el *haptóforo*, embona en el anticuerpo el cual a su vez está ligado a la célula. El otro grupo, o grupo *toxófilo*, no es tóxico, —dice Ehrlich— mientras esté libre; únicamente cuando está anclado puede ejercer la acción de los agentes quimioterapéuticos en particular y de las drogas en general. Dice Ehrlich que así como la ley química de los cuerpos es cierta; es decir, así como los compuestos químicos no actúan a menos que estén disueltos, asimismo es cierto en quimioterapia que los cuerpos tan sólo pueden actuar por cuanto se fijan al objeto biológico. Las toxinas —dice Ehrlich— desarrollan su efecto nocivo en la célula por el hecho de que se adsorben a ciertos componentes característicos o cadenas laterales incorporadas a la célula, las cuales caracteriza designándolas ya desde entonces como receptores. De igual modo describe el mecanismo de acción de los agentes quimioterápicos. Así, por ejemplo, avanza la idea de que los grupos sulfhidrílicos son los grupos receptores contenidos en el tripanosoma y son afines al arsénico con el cual se unen irreversiblemente causando la muerte del microorganismo.

Ehrlich, según se ve, acuñó el término de *receptor* para referirse a los grupos afines a los agentes bioactivos que forman parte del organismo mismo. También introdujo el concepto de *complementaridad estérica*, como base de la afinidad y por lo tanto de la acción selectiva. Ambas ideas se encuentran en la farmacología y en la inmunología modernas, pero la noción de fijación

tóxica, si bien se le encuentra casi incólume en la inmunología ha sufrido una evolución considerable en la farmacología.

Así por ejemplo, Pauling y col.²¹ precisaron en 1943 los términos de la índole fisicoquímica de los enlaces entre el antígeno y el anticuerpo. Pero aun en 1958 cuando se indicó²² que la deformación molecular pudiera ser la causa del efecto biológico, todavía se insistía en la idea primitiva de la acción tóxica. No ha sido hasta muy recientemente^{23, 24} cuando tal deformación molecular se ha empezado a considerar como el origen de un estímulo capaz de afectar los operadores normales.

Los fisiólogos y los farmacólogos siguieron más bien la línea de Langley, a quien le pareció prudente en su tiempo no hacerse muchas conjeturas al nivel molecular con respecto a los trabajos de Ehrlich.

Langley²⁵ enunciaba en su memorable trabajo en 1905, que puesto que la nicotina y el curare impiden a los impulsos nerviosos afectar la sustancia contráctil, pero no impiden al músculo contraerse por la estimulación directa, puede concluirse que el veneno no actúa directamente en la sustancia contráctil sino en otras sustancias del músculo que pueden designarse genéricamente como *sustancia receptora*. Véase por otra parte que la conclusión y el experimento es muy semejante a los que ya presentaba Bernard.²⁶ Bernard situaba la acción del curare en la unión neuromuscular. Pero Langley pudo eliminar, en virtud de ciertos resultados experimentales, las terminacio-

nes nerviosas como asiento de la acción de las drogas en cuestión y además, extendió su concepto de sustancia receptiva como una explicación del mecanismo de acción de las hormonas.

La idea de veneno de Langley es distinta de la expresada por Ehrlich. Para Ehrlich se trata de una acción fermentativa o enzimática que culmina con el desarreglo de la estructura vital. Para Langley los efectos del veneno son de la misma índole funcional de los efectos fisiológicos; es decir, intervienen los mismos sistemas. Ehrlich dice que la función normal de sus receptores es nutricia.

El concepto de lisis no se considera en el trabajo de Langley y en cambio ya se asienta la postulación de dos tipos de receptores, unos para los *efectos excitadores* y otros para los *efectos inhibidores*. Dice Langley al respecto: "considero que una célula puede realizar respuestas motoras o inhibidoras, o ambas, y que los efectos de los impulsos nerviosos dependen de la proporción de las dos clases de sustancias receptoras que se afectan por el impulso". Y aún más Langley deja establecido el principio de efectos antagónicos. La contracción nicotínica puede disminuirse inyectando suficiente curare. Los dos venenos tienen un antagonismo mutuo que puede apreciarse —dice Langley— sin dificultad en sus efectos sobre el párpado.

Posteriormente Dale²⁷ dio forma a la noción de receptor dentro de la teoría de la transmisión química de los impulsos del sistema nervioso, mientras que al concepto de receptor con relación al fenómeno de competencia fue precisado

en términos cuantitativos en el notable artículo sobre "Farmacología General", publicado por Clark²⁸ en 1937. Clark además dejó el campo libre para la interpretación cuantitativa de los fenómenos en función de la ley de acción de masas, donde la constante de asociación y disociación son fundamentales.

La noción de complementaridad surge en la farmacología en los tiempos recientes con Croxatto y Huidobro,²⁹ quienes hablan del principio de *complementaridad de superficie* en 1956. Los autores ponen un gran acento en la morfología molecular. La idea original de acción tóxica por fijación es sustituida en la farmacología por la concepción de *interacción molecular*; es decir, la combinación de los ligandos genera energía libre, la cual entonces actúa como un estímulo fisiológico. Aquí también la contribución de Croxatto y Huidobro es fundamental. Según estos autores chilenos la droga es efectiva únicamente en el momento en que las moléculas se ligan al receptor. Se indica que la persistencia del enlace no significa una contribución continuada de energía, ni causa un efecto perdurable. Por el contrario, en el momento del enlace —o como los autores dicen, en el momento de la cristalización de la droga en el receptor— se libera energía, la cual actúa en realidad como un estímulo. La energía libre tiene una magnitud definida —*un cuanto*— para cada interacción molecular unitaria.

El cuanto de excitación, se ha dicho posteriormente, podría resultar, no de un proceso de cristalización, sino del moldeamiento de la molécula recepto-

ra^{30, 31} sobre la molécula de la droga con la consiguiente liberación de energía, durante el instante previo al equilibrio fisicoquímico. Según Paton³² el cuanto de energía que se libera es constante para todas las drogas, de modo que las diferencias en actividad se deben atribuir a la frecuencia con que se suceden las interacciones. Según Ariens,³³ y Stephenson³⁴ en cambio, el cuanto de excitación es tan sólo constante para cada droga en particular conforme a la designación de *actividad intrínseca* o *eficacia* de cada compuesto. Además, Ariens recoge la opinión de Clark²⁸ de que en la molécula existe en realidad una entidad de la cual depende la actividad intrínseca y otra que determina la afinidad por el receptor. La teoría de Paton es, por consiguiente, opuesta a la idea clásica de Ehrlich por lo que se refiere al concepto de fijación, en tanto que la teoría de Clark es sutilmente análoga al punto de vista original por cuanto postula dos grupos moleculares de la droga con funciones distintas.

Así pues, tal vez podría concluirse que aunque la inmunología ha sufrido un avance impresionante en los aspectos químicos (a los cuales aquí no he hecho referencia), el estudio de los mecanismos de activación biológica se ha quedado a la zaga de la fisiología y de la farmacología, o que a lo menos ofrece una menor riqueza de conceptos, y que ello ha sucedido no obstante el común origen de ambas corrientes. Es necesario preguntarse, por lo tanto, hasta qué punto una mayor actividad de investigación en la interciencia repercutiría en el saludable desarrollo futuro,

pues la cuestión indubitada y actual es la medida en que los modelos de la farmacología son aplicables a la inmunología *viceversa*. Pero el asunto no parece ser puramente formal. Conveniría admitir con Clarke³⁵ que "uno puede aspirar a enfrentarse con lo impredecible tratando de mantener la mente abierta y sin prejuicios, pero que ello es extremadamente difícil de conseguir, aun con los mejores deseos del mundo, pues una mente completamente libre de prejuicios sería una mente vacía".

REFERENCIAS

1. Popper, K. R.: *The logic of scientific discovery*. London, Hutchinson and C. Ltd. 1959, p. 79.
2. Ortega y Gasset, J.: *Obras completas. Ideas y creencias*. Madrid, Revista de Occidente. 6a. Ed. 1964, Vol. 5, p. 379.
3. Bennet, A. M.: *Science: The antithesis of creativity*. Persp. Biol. and Med. 11: 233, 1968.
4. Alonso de Florida, F.: *Ideas sobre la excitación celular en la anafilaxia*. GAC. MÉD. MÉX. 94: 1027, 1964.
5. Alonso de Florida, F.: *Acerca de la hipótesis de la membrana en la anafilaxia*. GAC. MÉD. MÉX. 97: 1621, 1968.
6. Dale, H. H.: *The biological significance of anaphylaxis*. Proc. Roy. Soc. London). Ser. B. 91: 126, 1920.
7. Doerr, R.: *Allergie und Anaphylaxie. En: Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen*. W. Kolle and von Wassermann (Ed.), Urban and Schwarzenberg, Jena, 1: 759, 1929.
8. Alonso de Florida; F. del Castillo; J. García X y Gijón, E.: *Mechanism of the Schultz-Dale reaction in the denervated diaphragmatic muscle of the guinea-pig*. J. Gen. Physiol. 51: 677, 1968.
9. Mongar, J. L. y Schild, O.: *Cellular mechanisms in anaphylaxis*. Physiol. Rev. 42: 226, 1962.
10. Schild, H. O.: *Mechanism of anaphylactic histamine release. En: Biochemistry of the acute allergic reactions*. K. F. Austen y E. L. Becker, Eds.

- Oxford y Edinburgo. Blackwell Scientific Publ.: 1968. p. 99.
11. Lichtenstein, L. M.: *Mechanism of allergic histamine release from human leukocytes*. En: *Biochemistry of the acute allergic reactions*. K. F. Auesten y E. L. Becker (Eds.) Oxford y Edinburgo. Blackwell Scientific Publications, 1968, p. 153.
 12. Auesten, K. F. y Valentine, M. D.: *On the role of secondary mast cell damage and histamine release in the course of immune reactions*. En: *Biochemistry of the acute allergic reactions*. K. F. Auesten y E. L. Becker (Eds.) Oxford y Edinburgo: Blackwell Scientific Publications, 1968, p. 253.
 13. Auesten, F. K. y Humphrey, J. H.: *In vitro studies of the mechanism of anaphylaxis*. *Adv. Immunol.* 3: 3, 1963.
 14. Doerr, R.: *Die Immunitätsforschung. Das Komplement*. Viena, Springer Verlag, 1947.
 15. Coombs, R. R. A. y Lochmann, P. J.: En: *Structure and function of membranes*. *Brit. Med. Bull.* 24: 113, 1968.
 16. Kabat, E. A. y Mayer, M. M.: *Experimental immunochemistry*. Springfield, Charles C. Thomas, 1961.
 17. De Castro, F.: *Modelación de un arco reflejo en el simpático uniéndolo con la raíz aferente central del vago. Nuevas ideas sobre las sinápsis*. *Trabajos Inst. de Invest. Biol.* 34: 217, 1942.
 18. Sherrington, C.: *The integrative action of the nervous system*. New Haven, Yale University Press, 1952.
 19. Ehrlich, P.: *Véase: The collected papers of P. Ehrlich*. Pergamon: London, Vol. 1, 1956; Vol. 2, 1957; Vol. 3, 1960.
 20. Buchner, H.: *Zentralbl. f. Bakt.* 5: 817, 1889. Citado por Doerr, R., en ref. 13.
 21. Pauling, L.; Campbell, D. y Pressman, D.: *The nature of the forces between antigen and antibody and the precipitation reaction*. *Physiol. Rev.* 23: 203, 1943.
 22. Ishizaka, K. y Campbell, D. H.: *Biological activity of soluble antigen-antibody complexes. I. Skin reactive properties*. *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 97: 635, 1958.
 23. Del Castillo, J.; Rodríguez, A.; Romero, C. A. y Sánchez, V.: *Lipid films as transducers for detection of antigen-antibody and enzyme-substrate reactions*. *Science* 153: 185, 1966.
 24. Del Castillo, J.; Rodríguez, A. y Romero, C. A.: *Pharmacological studies on an artificial transmitter-receptor system*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 144: 803, 1967.
 25. Langley, J. N.: *On the reaction of cells and of nerve-endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare*. *J. Physiol.* 27: 374, 1905.
 26. Bernard, C.: *Leçons sur les phénomènes de la vie communes aux animaux et aux végétaux*. Paris, Baillière et Pils, 1879.
 27. Dale, H. H.: *Transmission of nervous effects of acetylcholine, Harvey Lectures*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1937.
 28. Clark, A. J.: *Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*. (A. Heffter and N. Henbener, eds). Vol. 4 *General Pharmakologie*. Springer Berlin, 1937.
 29. Croxatto, R. y Huidobro, F.: *Fundamental basis of the specificity of pressor and depressor amines in their vascular effects*. *Arch. Intern. Pharmacodynamie.* 106: 207, 1956.
 30. Fries, S. L.: *In curare and curare-like agents (Group discussion)*. Boston, Little Brown, 1962, p. 93.
 31. Cavallito, C. J.: *Bonding characteristics of acetylcholine simulants and antagonists and cholinergic receptors*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 144: 900, 1967.
 32. Paton, W. D. M.: *Kinetic theories of drug action with special reference to acetylcholine group of agonist, and antagonist*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 144: 869, 1967.
 33. Ariëns, E. J.: *Molecular pharmacology*. New York, Academic Press, 1964.
 34. Stephenson, R. P.: *A modification of receptor theory*. *Brit. J. Pharmacol.* 11: 379, 1956.
 35. Clarke, A. G.: *Profiles of the future*. New York, Harper and Row, 1963.