

PERSPECTIVAS EN MEDICINA

HISTORIA DE LOS CONCEPTOS DE RECEPTOR Y ANTICUERPO *

FRANCISCO ALONSO DE FLORIDA ‡

Se comunican ciertas indagaciones con respecto al desarrollo histórico de los conceptos de receptor y anticuerpo. Se acepta que los anticuerpos pueden considerarse como receptores. Pero el término receptor puede expresar dos ideas distintas; se distingue un receptor-tóxico, según las apreciaciones de una tradición iniciada por Ehrlich, y un receptor-sígnal que se origina en el concepto de sustancia receptiva de Langley. En las teorías acerca de la anafilaxia y la alergia se ha aplicado en el pasado la idea de anticuerpo con su sentido de toxicidad, pero modernamente parece más satisfactorio entender la anafilaxia como el resultado de la operación del anticuerpo considerado como un receptor-sígnal.

* Presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 8 de mayo de 1974. Algunos aspectos ya habían sido discutidos en el Taller de Mecanismos de Daño Inmunológico Celular, PAHO/WHO, Centro de Investigación y Adiestramiento de Inmunología de México, en diciembre de 1973.

‡ Académico numerario. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México.

La excitación celular en la anafilaxia y la teoría de Dale-Doerr. Desde 1964, el autor y diversos colaboradores¹ han publicado una serie de artículos que sustentan la teoría de que los anticuerpos son *receptores*; es decir, son macromoléculas incorporadas a la membrana celular que se combinan con compuestos externos, de suerte que la interacción de las moléculas de un compuesto externo con sus receptores induce la excitación celular. Los resultados y conclusiones obtenidos se refieren sobre todo a los mecanismos de producción de la alergia y la anafilaxia.

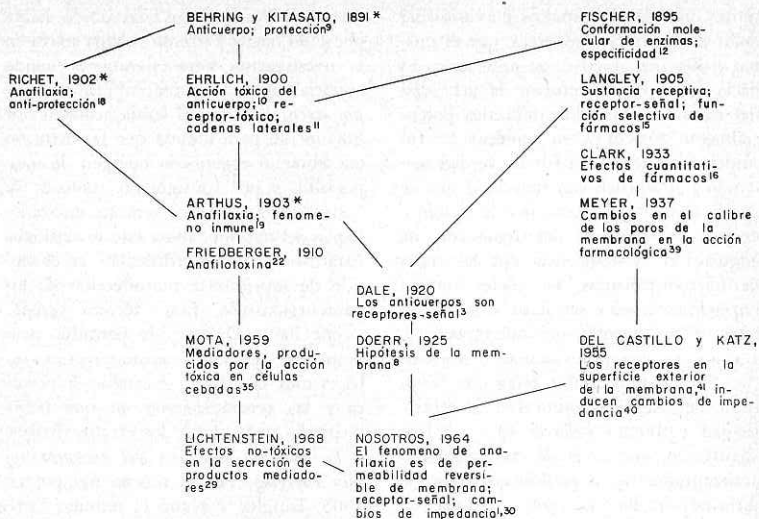
La teoría no es nueva en sus aspectos esenciales; como se verá, ya había sido postulada desde principios de siglo por Doerr² en Alemania y por Dale³ en Inglaterra. Pero no se había formulado en términos de mecanismos celulares precisos, ni se había sometido al análisis experimental. El grupo del autor ha podido reformular la teoría de Dale-Doerr en términos de un fenómeno de permeabilidad celular, basándose en los conocimientos fisiológicos modernos, y así mismo se han aportado las pruebas experimentales electrofisiológicas que la sustentan, aprovechando el desarrollo tecnológico actual. Sin embargo, se ha encontrado cierta oposición a aceptar algunos puntos de vista entre grupos de inmunólogos que trabajan en ese campo,⁴ aunque la idea se ha difundido ampliamente en el campo de la inmunogénesis.⁵ Tal oposición se debe, al menos en parte, como a menudo acontece en ciencia,^{6, 7} al peso de la tradición y de las creencias que se derivan de ésta, más que a la consideración objetiva de los resultados.

El trabajo presente tiene el propósito de comunicar ciertas indagaciones acerca del desarrollo histórico de los conceptos

de receptor y anticuerpo, los cuales parecen tener alguna significación como fuente de tales creencias y reparos. Sin pretender erigirse como un improvisado historiador de la medicina, el autor no puede desdenar el hecho de que la investigación científica, por su propia naturaleza, tiene mucho de investigación histórica. Según una concepción moderna del desarrollo del conocimiento, el hombre aprende de sus equivocaciones y ulteriores enmiendas en ciclos que ciertamente generan un acontecer histórico. El experimento es por supuesto fundamental, pues en definitiva permite afirmar (es decir, corroborar) o refutar (esto es, desmentir) las aseveraciones. Pero los resultados experimentales a menudo se olvidan, o desmerecen, debido a que las cuestiones conceptuales aparecen incoherentes en su estructura lógica, sus implicaciones o consecuencias lógicas son imprecisas, o, en fin, su origen es oscuro.

Mucho del material para el estudio proviene de las indagaciones de Doerr⁸ y Dale;⁹ sin embargo, es del autor la distinción entre receptor-tóxico y receptor-señal, que en seguida se introduce y que es central en la tesis que se sostiene, y que además parece útil para explicar algunas interrogantes que Dale y Doerr no elucidan en sus estudios.

El receptor y la toxicidad, según Ehrlich. Desde el punto de vista histórico se pueden considerar dos conceptos distintos de la idea receptor, los cuales se denominarán, con propósitos descriptivos, como receptor-tóxico y receptor-señal. El concepto de receptor-tóxico corresponde en realidad al receptor de Ehrlich; quien lo tomó del campo de la inmunología, al principio del siglo, al interesarse en el descubrimiento de Behring y Kitasato,



en 1891, de las antitoxinas que los animales producen en contra de las exotoxinas y ciertos venenos.¹⁰ Posteriormente, Ehrlich^{10, 11} redondeó su famosa teoría de las cadenas laterales, que ciertamente fue una explicación completa y coherente de todos los fenómenos descubiertos por ese entonces en su laboratorio y en otros de Europa. Fue entonces que acuñó el término "receptor" en las siguientes palabras: "La acción *destructiva* de las toxinas se desarrolla por su acción *dañina* en la célula por el hecho de que se absorben a ciertos componentes de la célula que son las cadenas laterales, y que he caracterizado como el receptor". Con esta teoría, Ehrlich pretendía explicar no sólo la acción de las toxinas, sino también la acción de los agentes quimioterapéuticos y la de los fármacos en general. En efecto, el

1 Cuadro sinóptico del desarrollo del concepto de receptor y sus relaciones con el concepto de anticuerpo. Cada asterisco indica que la fecha que aparece en el cuadro es anterior a la nota bibliográfica que se da como referencia, pero que en ésta se encuentra el concepto según surge históricamente en la fecha asentada.

mérito fundamental de la noción de receptor de Ehrlich está en que explica la especificidad de acuerdo con un principio de ajustes de la conformación molecular de los compuestos reactivos, cuyo origen ha de encontrarse en las ideas enzimológicas de Fischer.¹² Pero esa concepción de la acción química, en los sistemas vivientes, conlleva un principio de toxicidad que le es esencial. Cuando, por ejemplo, Ehrlich exploraba la posibilidad de incrementar la acción farmacológica del azul de metileno, consistente en el bloqueo que este compuesto ejerce en la

transmisión de los impulsos nerviosos del dolor en las fibras sensitivas, que él mismo había descubierto con antelación, lo hacía tratando de reforzar la actividad del colorante uniéndole radicales potencialmente tóxicos a su molécula.¹³ Tal principio de toxicidad fue en verdad sostenido por Ehrlich con tenacidad que se antoja obsesiva, al punto que lo indujo a desviar su atención del fenómeno de adquisición de resistencia por las cepas de microorganismos, los cuales aunque normalmente eran sensibles a la acción letal de los agentes quimioterapéuticos, al cabo del tiempo desarrollaban resistencia. Ehrlich quiso interpretar este fenómeno de resistencia como de baja especificidad e intentó soslayar su verdadero significado, que es el de un mecanismo antirreproductivo o antibiótico, como se diría hoy en día.⁹ La razón sin duda fue que la aceptación de un mecanismo antibiótico iba en contra del principio de toxicidad que le era tan entrañable.

Más tarde, sin embargo, Ehrlich parecía haberse convencido de que el mecanismo de acción de los agentes quimioterapéuticos no refleja necesariamente la muerte de los microorganismos, mediante un proceso lítico de los mismos. Así, en su lección a la Sociedad Médica de Berlín,¹⁴ hace una mención muy significativa de ciertos resultados de Busk, quien a la sazón estudiaba los efectos del rojo de tripan en paramecios. Busk había demostrado un efecto antibiótico del colorante; los protozoarios se teñían intensamente, pero no morían ni reducían su motilidad; en cambio, suspendían su reproducción, lo cual conducía a la desaparición final del cultivo. Con el mismo criterio, Ehrlich discutió el efecto antirreproductor de ciertos agentes químicos en tripanosomas, a

cuyos estudios, como es bien sabido, había dedicado buena parte de su vida activa en la investigación. Pero es entonces cuando anuncia⁹ que la famosa expresión *therapia sterilisans*, que él había acuñado originalmente para indicar que la intención era librar al organismo huésped de todo parásito, y por consiguiente, obtener su "esterilización" en el sentido microbiológico del término, ahora éste se destinaba para denotar la "esterilización" en el sentido de suprimir la reproducción de los microorganismos. Esta "técnica verbal" —que llama Dale⁹— le permitía escabullirse y cambiar su actitud teórica, sin hacer muy manifiesto el cambio de postura y las contradicciones en que había incurrido su teoría de los efectos tóxicos.

La función selectiva del receptor según Langley. Por el mismo tiempo, en 1905, Langley¹⁵ acuñó el término "sustancia receptiva", que para los propósitos del presente estudio se ha denominado receptor-senal. El concepto de Langley, aunque en esencia es el mismo que el de receptor, estaba desprovisto del principio de toxicidad, con el sentido fuerte —o de necesidad— con que Ehrlich lo impregnaba. Es verdad que Langley hablaba de "venenos" para referirse a los agentes farmacológicos, pero con ello no quería decir que éstos ejercieran de algún modo un efecto de destrucción o aniquilamiento del sistema vivo, sino que más bien atribuía una función de selección a su "sustancia receptiva", y le daba el matiz de un concepto meramente operacional, que le resultaba útil para explicar ciertas acciones farmacológicas a nivel de las terminaciones nerviosas en los músculos, según la enseñanza bernardiana. Con el tiempo, el concepto de "sustancia receptiva", tal como Langley lo había propues-

to, se desarrolló hasta convertirse en la idea de receptor, con el sentido cuantitativo que Clark ¹⁶ le imprimió en fisiología y farmacología.

En general, con la palabra señal, se desea expresar un suceso que el sistema reconoce como la ocasión para poner en marcha un mecanismo preestablecido. Así, se dice que la acción es incitada o que el sistema es excitado. Se habla de excitabilidad en el sentido de que la señal es un elemento de una clase particular de sucesos, entre un número indefinido de eventos o sucesos de otras clases, tales que los últimos no tienen la propiedad de poder ser reconocidos por el sistema y por consiguiente no excitan el mecanismo preestablecido en el sistema en cuestión.

La presencia de un conjunto de ciertas moléculas de un fármaco se puede considerar como la señal, la cual es reconocida por el sistema en virtud de la existencia de los dispositivos macromoleculares aludidos anteriormente y que son precisamente los receptores, como se conocen hoy. Cada superficie atómica de la molécula individual del fármaco se adosa —por así decirlo—, con cierto grado de ajuste, a cada superficie atómica de la molécula del receptor. La interacción de estas dos superficies produce cambios conformacionales que se constituyen en un mecanismo de gatillo, que dispara una respuesta en el sistema viviente.¹⁷

La intención errónea de los términos anafilaxia e hipersensibilidad. En 1911, Richet publica su libro *La Anafilaxia*,¹⁸ donde se describen los primeros resultados e interpretaciones de este importante fenómeno, descubierto varios años antes. Fue por encargo del Príncipe de Mónaco que Richet y el zólogo Portier, en los albores de siglo, estudiaban los efectos

de venenos extraídos de las fisalias. Se vio entonces * que los perros capaces de sobrevivir a los efectos tóxicos de los extractos se hacían particularmente sensibles a los dosis ulteriores, fenómeno que tomaba algunos días en desarrollarse. Pero el mismo Richet, como honestamente lo confesó más tarde, no había comprendido la importancia que el fenómeno tenía, por su relación con la acción antigénica, y se había satisfecho con destacar la exaltación en la sensibilidad farmacológica, interpretación que a la postre resultó equivocada.

El término anafilaxia encierra ya la intención errónea; se quería significar un fenómeno que es contrario a la profilaxia (protección exaltada), pero aún con esa connotación la etimología se escogió mal, pues *ἀνὰ* no quiere decir lo contrario, ni se opone en su significado a la connotación de *¶* go. Fue, sin embargo, la magia del término, según asegura Doerr, lo que produjo tanto revuelo en torno de unos resultados cuyo significado aún quedaba por precisar.

Una clara asociación entre el fenómeno descrito por Richet y el fenómeno inmune se sospechó desde que Arthus ¹⁹ demostró que la anafilaxia podía producirse por sustancias no tóxicas; por ejemplo, el suero de caballo administrado al conejo. Así quedó abierto el camino para entender el fenómeno como de naturaleza inmunológica, y comprobarlo mediante experimentos de sensibilización pasiva, los cuales fueron realizados por Pirquet,²⁰ entre otros, demostrándose que el proceso anafiláctico se inicia por una reacción

* En realidad, Magendie ya había hablado del fenómeno en 1839, y otros en fechas posteriores, pero no descubrieron su interés biológico ni promovieron estudios subsecuentes.

antígeno-anticuerpo. Pero desde el punto de vista histórico, que conviene destacar en el presente ensayo, adquieren particular relevancia las palabras de Arthus: "Le sérum de cheval est toxique pour le lapin anaphylactisé par et pour le sérum de cheval". Es decir, la idea de toxicidad se insinúa como una cuestión que en apariencia es meramente observacional, pero que en realidad responde a la tradición teórica iniciada en la inmunología por Ehrlich. Ya Doerr² objeta que se designe como tóxico al suero de caballo, pues lo es, en todo caso, sólo para el conejo tratado *ex profeso*. Pero no obstante estas objeciones, desde entonces y hasta nuestros días, muchos inmunólogos insisten en considerar la reacción antígeno-anticuerpo como tóxica. Las cosas empeoraron cuando Coca²¹ introdujo, en 1920, el término *hipersensibilidad*, que parece sugerir que el organismo ya es con antelación sensible al antígeno, y que el tratamiento no hace otra cosa que incrementar la sensibilidad. La verdad es, como también Doerr² insistió infructuosamente por años, que la administración del antígeno, o la exposición al alérgeno, confieren una nueva sensibilidad al organismo al producirse el anticuerpo *in vivo*, y en la sensibilización pasiva, al administrarse el anticuerpo producido en otro individuo.

Los efectos tóxicos y mediados. Desde el punto de vista del autor, por ese camino las cosas han progresado erróneamente y con casi total desarraigo de la fisiología y la farmacología. De la idea de toxicidad surge como un corolario el concepto de mediación, tan manejado en inmunología. El argumento, explícito o implícito, reza más o menos así: La reacción del antígeno con el anticuerpo produce daño en ciertos sitios del organismo,

y por consiguiente, los cambios funcionales que se observan en las células intactas, tales como el músculo liso, han de ser por necesidad mediados; es decir, inducidos indirectamente como consecuencia del desprendimiento o producción de compuestos activos en los sitios de la reacción primaria.

Ya en otra ocasión¹⁷ se han discutido las cuestiones referentes a la anafilatoxina y el complemento, desde el punto de vista de la mediación de los efectos, la cual en cierta forma es una historia un tanto fantástica. Desde los estudios de Friedberger,²² en 1909, se afirmaba, y se sigue sosteniendo por algunos, que las sustancias tóxicas, tales como la anafilatoxina, se originan en el suero y que, por vía sanguínea, afectan a todo el organismo produciendo el choque anafiláctico. Luego, cuando se observó que la reacción anafiláctica ocurría en órganos aislados *in vitro*,^{23, 24} tal idea de mediación sistémica perdió mucho de su vigor original. Sin embargo, las teorías se han modificado,²⁵ de suerte que la mediación ahora se refiere no a los efectos sistémicos del organismo entero, sino a la liberación de sustancias activas en el seno de los tejidos. La reacción del antígeno con el anticuerpo en ciertas células produce sustancias como son histamina, serotonina, y otras, que luego difunden en el seno del tejido, alcanzan otras células, como el músculo liso, en las cuales inducen los efectos visibles, al final de una cadena.²⁶

El anticuerpo-receptor de Dale. En 1920, Dale³ postuló una teoría, a lo largo de la línea de Langley y que prometía muchas posibilidades de progreso y de integración de las ideas; en ella los anticuerpos podrían considerarse como "receptores" de una índole especial, tales

que su "fármaco" específico sería el antígeno. Es decir, el anticuerpo, una vez incorporado a la superficie celular, conferiría a ésta una nueva sensibilidad, la sensibilidad a un cierto compuesto específico que es el antígeno.

Tal teoría del "receptor-anticuerpo" se sustanciaba en la observación, realizada de modo independiente por Dale²³ y por Schultz,²⁴ de que el músculo visceral *in vitro* de animales hechos alérgicos experimentalmente (animales anafilácticos) se contrae en respuesta a la presencia de concentraciones bajas del antígeno específico en el líquido que lo baña, y que esto acontece aun cuando se haya eliminado toda traza de sangre y suero en el tejido. La ausencia de sangre y suero es un dato muy importante que excluye la ingerencia de efectos inducidos por otros agentes humorales, tales como el complemento, en las respuestas del músculo. Entonces, Dale escribió las siguientes palabras que iluminaron toda la inmunología del principio del siglo: "En el caso de la célula anafiláctica sola, somos capaces de obtener una 'sustancia receptiva' que es el anticuerpo, la cual puede tenerse separada del tejido, y estudiar en el tubo de ensayo la naturaleza de su reacción con el 'fármaco' que no es otro que el antígeno específico. Estamos autorizados a suponer que cuando el antígeno se encuentra con el anticuerpo en la célula específicamente sensibilizada, el efecto inmediato es un cambio en la dispersión de los coloides de la estructura celular. Pero entonces tendríamos que explicar —añadía cauteloso— cómo suceden esos cambios en la célula muscular lisa, de suerte que la llevan a contraerse". Estos presupuestos, sin embargo, y por desgracia para la inmunología, no pudieron

corroborarse con las técnicas de que en aquel entonces se disponía en el laboratorio de fisiología; con el agravante de que la teoría resultaba adversa a muchos de los inmunólogos, quienes daban crédito al dictado de Ehrlich, de que el antígeno actúa en las células mediante un mecanismo lítico o tóxico.

La hipótesis de la membrana de Doerr. Entre los inmunólogos Doerr² fue una excepción notable; en efecto, este autor reunió en 1925 todos los resultados de que entonces se disponía, encuadrándolos de un modo muy coherente en su famosa "hipótesis de la membrana". Indicó que muchos resultados aparentemente divergentes podían explicarse mediante el postulado de que la interacción del antígeno con el anticuerpo indujera una alteración física en la membrana celular. Pero de nueva cuenta se fracasó en el intento de demostrar experimentalmente dicho presupuesto. Esa fue la razón —como el propio Doerr reconoció después— de que su teoría fuese rechazada.

La liberación de mediadores como un fenómeno de excitación. El descubrimiento de que la histamina y otros compuestos,²⁶ ahora conocidos en conjunto como mediadores, se desprenden de las células cebadas por acción y efecto del antígeno, ha dado lugar a un desarrollo considerable de los estudios de la mediación. Según estas teorías, las células cebadas que se encuentran entre las fibras musculares del músculo liso alergizado, serían los principales componentes tisulares que contendrían anticuerpos. La interacción del antígeno con el anticuerpo incorporado a estas células conduciría al subsecuente desprendimiento de la histamina en ellas contenida. Luego, la difusión del producto y su ulterior acción sobre las

fibras musculares sería la causa de la contracción muscular, y por ende, de muchas reacciones alérgicas en el organismo entero. El mismo Dale se rindió frente a los datos que sustentaban dicha teoría de efectos indirectos y se añadió a las filas de los promotores de la teoría del daño celular y los mediadores.²⁷ Y en efecto, no hay duda hoy en día de que el desprendimiento de mediadores es responsable, al menos en parte, de los efectos alérgicos, experimentales y clínicos, en los que interviene el músculo liso. Pero, así mismo es indudable que esa explicación es incompleta²⁸ y que no toma en cuenta todos los datos conocidos hasta el momento actual. Por otra parte, cada día se obtienen nuevas experiencias que conducen a sustanciar la idea de que los antígenos inducen, no ya destrucción, sino la actividad celular normal de los mastocitos, provocando una secuencia de fenómenos que llevan a la secreción fisiológica de sus productos activos. Además, todo parece producirse sin causar daño alguno en la célula.²⁹

El efecto directo de excitación por el antígeno en el músculo y el nervio. Ha sido posible demostrar que el anticuerpo se fija en torno de las fibras musculares³⁰ y del nervio,³¹ y que la interacción del anticuerpo con el antígeno específico induce cambios en la polaridad e impedancia de la membrana plasmática, los cuales son idénticos a los que se observan en la excitación fisiológica y farmacológica causada por los agentes químicos en general, y que, en último término, conducen a la contracción muscular. Los efectos son pues directos en el músculo y sin destrucción o efecto tóxico alguno, del mismo modo que las acciones son directas y sin efectos nocivos en las células cebadas. Es

verosímil,³² sin embargo, que en el seno del tejido se sobrepongan los efectos directos en la fibra muscular, con los efectos de las sustancias liberadas en las células cebadas. Pero la afirmación de una necesaria intervención de estas células hecha por algunos investigadores⁴ queda invalidada por recientes experimentos³³ en los que se demuestra que las fibras musculares alergizadas, aunque totalmente desprovistas de células cebadas, responden al antígeno específico con sus cambios de permeabilidad habituales. Además, se ha podido constatar la presencia de anticuerpos en el tejido conjuntivo que rodea al músculo,³⁴ la reversibilidad del fenómeno de desensibilización³² y el papel del calcio y el potasio en el mismo.³⁵ Todas estas observaciones parecen bastante convincentes desde un punto de vista puramente objetivo y formal, y demuestran la función de los anticuerpos como receptores, en el sentido de dispositivos de la selección y acción específica de los agentes químicos. Por consiguiente, estos resultados proporcionan, después de muchos años, una base experimental y un nuevo matiz a la teoría de Dale-Doerr, la cual había sido abandonada del todo. Ahora, en virtud de esa teoría y de las nuevas observaciones se puede conjuntar toda una línea de investigación fisiológica con la de la investigación inmunológica.³⁶⁻³⁸

Ya desde 1937, Meyer³⁹ habló de cambios en el calibre de los poros de la membrana que se provocaban por la acción de sustancias químicas, pero no fue sino hasta 1955 en que del Castillo y Katz⁴⁰ vinieron a comprobarlo experimentalmente con respecto a los efectos que la acetilcolina tiene en la unión neuromuscular. Fue de capital importancia

que estos autores⁴¹ demostraran que los receptores se encuentran en la superficie exterior y no en la interior de la membrana. Los anticuerpos, en efecto, también se encuentran en el exterior de las células.³⁰

REFERENCIAS

- Alonso de Florida, F.: *Ideas sobre la excitación celular en la anafilaxia*. GAC. MÉD. MÉX. 94:1027, 1964.
- Doerr, R.: *Las investigaciones sobre la inmunidad. La anafilaxia (segunda parte)*. Madrid, Revista de Occidente. 1954, p. 7.
- Dale, H. H.: *Royal Society Croonian Lecture. The biological significance of anaphylaxis*. Proc. Roy. Soc. [Biol.] 91:126, 1920.
- Dale, M. M. y Zilletti, L.: *The Schultz-Dale response on the longitudinal muscle strip preparation of guinea-pig ileum*. Brit. J. Pharmacol. 39:542, 1970.
- Cohn, H.: *The take-home lesion*. En: *Immunoglobulins*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 190:529, 1971.
- Alonso de Florida, F.: *Ciencia y creencias acerca del mecanismo de acción de los agentes químicos en los sistemas vivos*. GAC. MÉD. MÉX. 99:609, 1969.
- Ortega y Gasset, J.: *Obras completas. Ideas y creencias*. 6a. ed. Madrid, Revista de Occidente. 1964, v. 5, p. 379.
- Doerr, R.: *Historia del desarrollo del problema*. En: *Las investigaciones sobre inmunidad. La anafilaxia*. Madrid, Revista de Occidente. 1954, p. 1.
- Dale, H. H.: *Introduction*. En: *The collected papers of Paul Ehrlich. Chemotherapy*. Nueva York, Pergamon Press. 1960, v. 3, p. 1.
- Ehrlich, P.: *Croonian Lecture. On immunity with special reference to cell life*. Proc. Roy. Soc., 1900. En: *The collected papers of Paul Ehrlich. Immunology and cancer research*. Nueva York, Pergamon Press. 1957, v. 2.
- Ehrlich, P.: *Chemotherapy*. Proc. 17th. Int. Congr. Med. 1913, p. 490.
- Fischer, E.: *Einfluss der Konfiguration auf die Wirkung der Enzyme*. Chem. Ber. 28: 1429, 1895.
- Ehrlich, P.: *Über die neuesten Ergebnisse auf dem Gebiete der Trypanosomenforschung. Verb. dtsch. tropenmed. Ges.* 1909. En: *Referencia* 9, p. 195.
- Ehrlich, P.: *Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien*. Berl. Klin. Wschr. 1907. En: *Referencia* 9, p. 81.
- Langley, J. N.: *On the reaction of cells and of nerveendings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare*. J. Physiol. 27:374, 1905.
- Clark, A. J.: *The mode of action of drugs on cells*. Londres, Arnold. 1933.
- Alonso de Florida, F.: *La conformación molecular en el control biológico. La excitabilidad*. GAC. MÉD. MÉX. 100:(Supl. 2):19, 1970.
- Richet, C. R.: *L'anaphylaxie*. París. 1911.
- Arthus, J. D.: *De l'anaphylaxie à l'immunité*. París. 1921.
- Von Pirquet, C. N.: *Allergie*. Berlín Springer. 1910.
- Coca, A. F.: *Hipersensitiveness in practice of medicine*. Nueva York. 1920.
- Friedberger, E.: *Weitere Untersuchungen über Eiweissanaphylaxie. Das Anaphylaxiegift, Anaphylatoxin*. Z. Immunitätsforsch. 4:636, 1910.
- Dale, H. H.: *The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea-pig*. J. Pharmacol. 4:167, 1913.
- Schultz, W. H.: *Physiological studies in anaphylaxis. 1. The reaction of smooth muscle of the guinea-pig sensitized with horse serum*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1:549, 1910.
- Mota, I.: *The mechanism of action of anaphylatoxin. Its effect on guinea-pig mast cells*. Immunology 2:403, 1959.
- Eisen, H. N.: *Immunology*. Nueva York, Harper & Row Pub. Inc. 1974.
- Dale, H. H.: *The mechanisms of anaphylaxis*. Acta Allergol. 5:191, 1952.
- Douglas, H. H.: *Antacids*. En: *The pharmacological basis of therapeutics*. 4a. ed. Goodman, L. S. y Gilman, A. (Eds.). Nueva York, MacMillan Co. 1969, p. 620.
- Lichtenstein, L. M.: *Mechanism of allergic histamine release from human leukocytes*. En: *Biochemistry of acute allergic reactions*. Austen, K. F. y Becker, E. L. (Eds.). Oxford, Blackwell Scientific Pub. 1968, p. 153.
- Alonso de Florida, F.; del Castillo, J.; García, X. y Gijón, E.: *Mechanisms of the Schultz-Dale reaction in the denervated diaphragmatic muscle of the guinea-pig*. J. Gen. Physiol. 51:677, 1968.
- Ninomiya, J. G.; Gijón, E. y Alonso de Florida, F.: *Anaphylactic reaction in the phrenic nerve of the guinea-pig*. Int. J. Neurosci. 3:291, 1972.
- Alonso de Florida, F.; del Castillo, J.; González, C. C. y Sánchez, V.: *On the pharmacological and anaphylactic responsiveness of denervated skeletal muscle of the guinea-pig*. Brit. J. Pharmacol. 25:610, 1965.
- Alonso de Florida, F.; Ninomiya, J. G. y Paz, C.: *On the receptor function of antibodies in muscle fibers*. Physiologist 15:71, 1972.
- Alonso de Florida, F. y Gutiérrez, L. A.: *Localización del antígeno marcado con flouresceína en el músculo cremáster del cobayo*

- alergizado. Acta Physiol. Latino Amer. Resm. Com. Libr. XI Congr. Latinoamer. Cienc. Fisiol. 1973.
35. Alonso de Florida, F. y del Castillo, A.: *Efecto del calcio en la desensibilización del músculo traqueal del cobayo alérgico*. Memorias XVI Congr. Nal. Ciencias Fisiológicas.
 36. Alonso de Florida, F.; Gijón, E. y del Castillo, J.: *Immunological induction of membrane receptors*. FEBS Symposium 21:275, 1970.
 37. 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.
 38. 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.
 39. Meyer, K. H.: *La perméabilité des membranes. V-Sur l'origine des courants bioélectriques*. Helv. Chim. Acta 20:634, 1937.
 40. del Castillo, J. y Katz, B.: *Local activity at a depolarized nerve-muscle junction*. J. Physiol. 128:396, 1955.
 41. del Castillo, J. y Katz, B.: *On the localization of acetylcholine receptors*. J. Physiol. 128:157, 1955.