

INDICE

	PÁGS.
PRÓLOGO	15
PARTE PRIMERA. Hechos que sugieren una suerte de multiplicación directa del antígeno en el animal inmunizado	33
CAPÍTULO PRIMERO. El antígeno, sustancia afin al organismo inmunizable por él	37
CAPÍTULO II. Lo ínfimo de la dosis inmunizante mínima...	39
CAPÍTULO III. La energía de inmunización, propiedad característica de cada antígeno	41
CAPÍTULO IV. La concurrencia entre antígenos	43
CAPÍTULO V. Los fenómenos inespecíficos vinculados a la antigenicidad	46
a) Las toxinas	47
b) Los pirogénos	49
c) La multiplicación de proteínas extrañas en el curso de los procesos infecciosos	51
d) La anafilaxia	53
CAPÍTULO VI. Hechos que parecen ofrecer una imagen directa de la mutiplicación del antígeno	55
a) Los virus	55
b) La transformación de tipo de los neumococos.....	56
c) Inmunización de conejos por tireoglobulina	57
d) La encefalitis provocada a monos Rhesus	57
e) La enfermedad del suero	58
f) Transmisión de las dermatitis de contacto	59
PARTE SEGUNDA. Interpretación de la multiplicación del antígeno	61
CAPÍTULO PRIMERO. Consideraciones previas	63

	PÁGS.
CAPÍTULO II. La multiplicación de estructuras del antígeno es intracelular	65
CAPÍTULO III. Demostración de la existencia en el animal inmunizado de una sustancia homóloga del antígeno	67
1. Cuando el antígeno es una proteína ajena procedente de un animal	67
2. Cuando el antígeno es una proteína ajena procedente de un vegetal o protista	68
a) Homólogos del antígeno de la sífilis.	68
b) Anticuerpos inespecíficos de gallinas (Duran-Reynals)	69
c) Toxina diftérica y hemaglutinina (Seemüller)	69
d) Homologías entre hidratos de carbono.	70
e) Antitoxinas naturales	71
f) Isoaglutinógenos de un mismo sistema.	71
g) Transformación de tipo de los neumococos	71
CAPÍTULO IV. Inducción de la automultiplicación del homólogo a partir de la multiplicación del antígeno.....	73
CAPÍTULO V. Generalización a la automultiplicación de todas las proteínas	77
CAPÍTULO VI. Consideración crítica y significación biológica de la automultiplicación general proteica.....	79
CAPÍTULO VII. La automultiplicación proteica en el proceso ontogénico. Relación entre inmunidad y herencia	89
CAPÍTULO VIII. La automultiplicación general proteica y otros fenómenos biológicos fundamentales	101
1. Relación entre la automultiplicación proteica y el fenómeno de la transformación de tipo de los neumococos	102
2. Reacción entre la automultiplicación proteica y la superponibilidad estérica de los carbonos asimétricos, inmediatos al carboxilo, en todos los α -aminoácidos naturales	109
PARTE TERCERA. Los fenómenos de inmunidad	113
CAPÍTULO PRIMERO. Introducción	115
CAPÍTULO II. Los anticuerpos inmunes	118

	PÁGS.
1. Consideración crítica de la significación del anticuerpo en la inmunología vigente	118
2. Demostración de que el determinante del antígeno, aislado, y no el antígeno completo, es lo que actúa sobre las globulinas para conformar su especificidad de anticuerpo	121
3. Significación biológica de la especificidad del anticuerpo	127
A) De la especificidad inmunológica de las proteínas naturales (especificidad de especie)	127
B) De la especificidad química inducida artificialmente en las proteínas ...	143
4. Discusión desde nuestro punto de vista del lugar probable donde se verifique la conformación de los anticuerpos	158
5. Significación biológica del anticuerpo	166
CAPÍTULO III. Los estados de inmunidad	169
1. El estado de inmunidad reflejado en el anticuerpo.	169
2. El estado de inmunidad activa sin anticuerpos ...	172
3. Los anticuerpos naturales	175
4. La relación entre inmunidad y tumores	190
PARTE CUARTA. Consideraciones generales	195
CAPÍTULO PRIMERO. Resumen general	197
CAPÍTULO II. Fondo de verdad de la teoría de la inmunidad expuesta y grados de certidumbre en su desarrollo	203
CAPÍTULO III. Trascendencia biológica de la teoría general de la inmunidad expuesta	211
INDICE ALFABÉTICO DE AUTORES	221
INDICE ALFABÉTICO DE MATERIAS.....	223

PROLOGO

Aunque un libro de ciencia sólo se justifica, en definitiva, por el valor que su contenido ofrezca para el ulterior desarrollo, mediante la experimentación, del pensamiento científico, deseo explicar en unas palabras previas la aparición del nuestro y su inclusión en la "Biblioteca Ibys de Ciencia Biológica". Varias razones incitan a esta justificación, pero me parece la fundamental que, sin publicaciones anteriores (en diez años de dedicación completa a la investigación científica no he hecho sino dos comunicaciones, y en un campo distinto de la inmunología), haya de iniciar mi labor de publicista científico con una obra que, aunque de corta extensión, tiene el ambicioso alcance de sentar sobre nuevas bases conceptuales la inmunología y de someter a unidad teórica la inmunología y la genética, hasta ahora totalmente ajenas.

* * *

La primera justificación del libro es que su alcance no ha obedecido a un propósito preconcebido, sino que ha sido consecuencia natural de unos postulados básicos que, a su vez, surgieron directamente de la observación de fenómenos naturales. De tal manera fué así que, como explico someramente en el Capítulo II de la Parte cuarta, algunos avances fundamentales de la teoría me costaron un tiempo desproporcionado a su dificultad intrínseca, precisamente porque la solución estaba en contradicción con las propias intuiciones y prejuicios. Sirva de ejemplo la inducción de la automultiplicación general proteica a partir de la multiplicación del antígeno, o la interpretación de dicha automultiplicación general proteica, progresos impuestos por el desarrollo interno de la teoría que, por repugnar a nociones adquiridas, me costaron cada uno más de un año. Y otros avances se me impusieron como consecuencia imprevisible y realmente sorprendente para mí de dicho desarrollo de la teoría. Por ejemplo, la interpretación de la automultiplicación proteica intracelular, problema impuesto por el

desarrollo natural de la teoría, nos precisa, a partir de la consideración de los fenómenos de inmunidad, unas funciones recíprocas entre citoplasma y núcleo que parecen esclarecer vivamente los fenómenos de herencia y de ontogénesis que hasta aquel momento consideraba totalmente independientes de mi campo de investigación. De esta forma el desarrollo de la teoría se me impuso siempre objetivamente y muchas veces puede decirse que a pesar mío. Esta vinculación constante de la teoría a los hechos, que me ha hecho asistir a su 'gestación como a un fenómeno ajeno a mí, sujeto a su propia ley ineluctable de desarrollo a la que yo simplemente servía—a veces, incluso, con repugnancia—, me parece que justifica lo publicado por su lógica interna de desarrollo.

* * *

Pero la teoría de la inmunidad que exponemos puede enjuiciarse desde otro punto de vista; a saber, desde el estado actual de las ciencias biológicas.

No hay que decir que tan esencial para el progreso científico es el aporte de hechos como la interpretación correcta de ellos; Goethe decía que la vida de la ciencia se mantiene por el juego armónico, como el de la aspiración y la espiración, del análisis y de la síntesis. Ahora bien, aunque una y otra operación intelectual juegan siempre en toda obra del pensamiento, la inercia mental—y la dificultad de emanciparse individualmente del orden de ideas dominante—hace que su valor relativo sea desigual en cada momento determinado del desarrollo de una rama científica; y así han de sucederse en ella las épocas en que predomina el esfuerzo analítico—es decir, la inclinación al descubrimiento de hechos aislados—y aquellas en que predomina el sintetizador—es decir, la tentativa de inducir leyes generales a partir de los hechos aislados descubiertos.

El establecimiento de conexiones entre fenómenos antes apartados, que es lo que constituye el progreso por síntesis, permite plantear a la experimentación preguntas concretas de un orden nuevo, cuyas respuestas—si el progreso por síntesis fué real—consolidan rápidamente el campo por él descubierto. Por tanto, a una generalización efectiva sigue un período que se ocupa fundamentalmente del descubrimiento de hechos concretos, ya que en tales periodos la labor analítica resulta sumamente fructífera, porque se enfrenta con aspectos de la naturaleza casi inexplorados y en los que—sin embargo—los hechos responden a la previsión teórica precisamente porque son

nuevos casos particulares de las relaciones objetivas generales recién descubiertas. A la vez, en dicha etapa resulta difícil el progreso sintetizador, sobre todo si la generalización que acaba de hacerse ha alcanzado la amplitud requerida por el caudal de adquisiciones analíticas anteriores y no quedan, por tanto, hechos dispersos que exijan una nueva generalización.

Pero esta conquista ordenada, por mera extensión, de la naturaleza, conforme a previsiones humanas, pronto tropieza con contradicciones. Por analogía, los hechos sólo pueden extenderse hasta determinados límites, pasados los cuales entran en contradicción con los conceptos o leyes adquiridos; otros hechos incongruentes o incomprendibles se descubren por observaciones fortuitas o por la aplicación de un nuevo instrumento técnico que descubra aspectos insospechados de la realidad. En un principio la inercia del pensamiento siente estos hechos como incómodos y los aparta como "excepcionales". Pero en la naturaleza, evidentemente, no hay excepciones y los pretendidos fenómenos anómalos pronto erizan el campo del conocimiento y desgarran totalmente el aparato teórico que pretendía envolverlo de modo unitario, sin que alcancen a zurcir sus jirones las hipótesis auxiliares más artificiosas. Es evidente que, en este momento, el progreso de la ciencia en el campo considerado exige el esfuerzo sintetizador: a ello empuja tanto el descrédito del sistema vigente, como la existencia objetiva del material sobre el que ejercer el esfuerzo sintetizador; a saber, los casos anómalos, que comienzan a aparecer como hechos significativos de un aspecto de la realidad más amplio, sobre el que apoyar un avance en profundidad. Por tanto, pierde eficacia la investigación analítica que ha de cumplir un trabajo sin conducción teórica por haber agotado las canteras de trabajo dirigido por hipótesis seguras.

¿En qué fase se encuentra la investigación biológica dentro de este desarrollo cíclico? Creo que puede afirmarse que la ciencia biológica en general y la inmunología en particular se encuentran al final de una larga etapa analítica, cuando la experimentación rinde ya escaso fruto por carecer de conducción teórica y se impone, por tanto, comprender los hechos inconexos dentro de una síntesis superior, que abra una ulterior etapa de experimentación en direcciones nuevas. Esta aseveración puede sostenerse por el examen de algunas características de la investigación biológica actual:

1. *Un carácter acusado del estado actual de las ciencias biológicas es la gran cantidad de fenómenos de todo tipo que una larga época de investigación analítica ha ido descubriendo, y que carecen de explicación o están en contradicción con el aparato teórico vigente. (A lo largo de nuestro libro tendremos ocasión de revisar los numerosísimos hechos inmunológicos inexplicables o incoherentes.) Muchos de estos fenómenos incoherentes, contradictorios o inexplicables llegan hasta refutar los conceptos y postulados básicos de las teorías generales que hoy se admiten. Puede decirse, además, que desde hace tiempo la previsión teórica ha dejado de conducir al descubrimiento de fenómenos de significación biológica general. Los descubrimientos más sensacionales suelen ser fortuitos, y luego se persigue no su significación biológica (a lo que no ayuda la teoría general), sino la mera extensión empírica a casos análogos; puede servir de ejemplo el descubrimiento inicial de los antibióticos y el modo de extenderse este campo de estudio, o también el nacimiento y modo de desarrollarse la quimioterapia; otro ejemplo sumamente típico, que encontramos en nuestro campo de estudio—la inmunidad—, es el descubrimiento de la anafilaxia; en este descubrimiento, como agudamente señala DOERR, el azar y la aplicación de una técnica incorrecta cooperaron a que se produjera el imprevisto fenómeno que, además, se interpretó equivocadamente.*

Otro síntoma de falta de conducción teórica es el carácter fraccionario de las publicaciones monográficas. No nos referimos, naturalmente, a que el objeto de una investigación experimental sea concreto y limitado, como no puede menos de serlo, sino a que las hipótesis de trabajo y la interpretación de las observaciones suelen carecer de validez general, es decir, no se contrasten con el resto del campo; y también a que los experimentos concretos muy rara vez pretendan esclarecer extremos de alcance general.

2. *La falta de temas de investigación planteados por el pensamiento biológico especulativo confiere a la experimentación biológica actual otro rasgo especial, a saber, la desproporcionada estimación que se da, dentro de la investigación, al tecnicismo, a la aplicación de medios técnicos, nuevos, complicados o costosos. No hay que insistir en este punto porque se impone a todo observador; está llegando a ser lugar común que es necesario disponer de grandes medios materiales y de un numeroso equipo para lograr avances sustanciales en la experimentación biológica. Esta opinión, tomada en sentido ab-*

soluto, no es cierta; el camino normal de la experimentación es plantear preguntas pertinentes (a la vez profundas y resolubles) y recurrir después a los medios técnicos para contestarlas. Sólo es legítimo prescindir del esfuerzo constante por elevar los temas de la propia investigación, cuando se disponga de hipótesis de trabajo que descubran un campo de experimentación fecundo, cuyos resultados las confirmen, y sólo en tanto que los hechos que se vayan así descubriendo tengan valor para el progreso del conocimiento. Ahora bien, siempre que falten grandes preguntas rectoras del progreso científico, el primerísimo deber de los hombres de ciencia es procurar plantearlas; es decir, cuando no existe, lo primero es crear el objeto mismo de la investigación. Como hemos dicho, en nuestra opinión, los biólogos carecen en este momento de un sistema de preguntas de valor estratégico que dirijan su investigación, y lo que es peor, no parecen echarlas de menos o, si lo hacen, no aplican el esfuerzo necesario para plantearlas.

De acuerdo con lo anterior, puede observarse que la labor de muchos de los investigadores más destacados en algunas ramas de la biología actual consiste en examinar distintos materiales biológicos aplicando una técnica—que ha sido suministrada, en muchas ocasiones, por el progreso de otras ciencias—descubierta por ellos o puesta a punto con respecto a las características del material biológico; podemos decir que, en general, los problemas se adaptan a la técnica, se ponen al servicio de ella. Si se estudian cronológicamente los trabajos de estos hombres de ciencia, se observa en general una mera extensión de datos, un simple acopio de hechos paralelos, pero sin valor fundamental para la obra del propio investigador, cuyos problemas sucesivos son análogos, esto es, no aumentan en profundidad. Evidentemente, este modo de trabajar no responde al estado actual de la problemática biológica, y, por tanto, no debería dar la tónica general, como de hecho la da, del tipo actual de investigación. Esta pacífica y monótona extensión de conocimientos por la aplicación de técnicas perfectas ha de resultar mucho más infecunda que el forzar por una dura elaboración mental el descubrimiento de fenómenos cualitativamente nuevos de valor estratégico para el progreso teórico de la ciencia, y adaptar a las hipótesis de trabajo las técnicas que convengan a éstas. A este modo general de proceder de la investigación actual, poco conforme con el estado de la ciencia biológica, probablemente se debe en gran parte el hecho de que, a pesar de aplicarse hoy a la investigación biológica un esfuerzo humano, unos medios

técnicos y una suma de conocimientos objetivos muy grandes respecto a cualquier pasado, la conquista de hechos resulte proporcionalmente pobre, y nulo, prácticamente, el avance en profundidad de la ciencia biológica.

Independientemente del predominio de la metodología sobre el pensamiento, esta degeneración de la ciencia hacia el tecnicismo (más precisamente esta degeneración del ejercicio del análisis científico) se pone de manifiesto en dos puntos concretos: uno, en cómo se entiende la colaboración, la labor de equipo, y otro, en cómo entiende el investigador la propia formación e información.

Digamos sucintamente que en un equipo de investigación viciada de tecnicismo, cada uno de los investigadores es un especialista cuyo campo de conocimiento está perfectamente delimitado y que aplica su experiencia al examen de un determinado aspecto del objeto común (por ejemplo, un determinado producto biológico) que en aquel momento estudie el equipo; los distintos datos reunidos por todos suman una mera visión polifacética del objeto considerado, y, una vez conseguida, el equipo pasará a sumar los mismos datos independientes, examinando otro objeto análogo, etc. El equipo aplica al trabajo (cuyo desarrollo está previsto) una división tecnológica que puede corresponder e incluso rebasar las soluciones de continuidad de las respectivas disciplinas científicas de los colaboradores (que no lo son, pues, sino por mera coincidencia sobre el objeto material en estudio). Nada de esto sucede en una escuela de investigación original, donde lo que solicita a cada especialista ha de ser el hecho de que lo descubierto en el campo contiguo interfiera gravemente con las concepciones o problemas del propio; en un tal equipo de verdadera colaboración científica, la solución de cada problema plantea para todos los colaboradores (enlazados no por el mero objeto material, sino por la raíz de los problemas) la posibilidad de abordar, desde los respectivos puntos de vista, una cuestión común más profunda. No hay que decir que una gran proporción de escuelas de investigación biológica aplican una fría división tecnológica del trabajo.

Evidentemente, la índole mental, el concepto de la propia función y la preparación que exigen uno y otro trabajo son muy distintos. No es éste lugar de estudiarlos; contentémonos con dar, como criterio fácil de aplicar, el modo de entender la información. Sin duda, el estudio de lo ya hecho es tan fundamental para un investigador científico como para un investigador deformado por el tecnicismo; ahora bien, lo que uno y otro entienden por información y para lo que la necesitan es

muy distinto. Podemos dar estos tres rasgos característicos de lo que un hombre de ciencia empeñado en labor original espera y necesita de la información: 1, no espera de ella una información segura, ya que siente el conocimiento científico como presa crónica de contradicciones interiores, sino deslindar lo bien establecido de lo erróneo; 2, le interesan los trabajos originales más que los últimos porque en aquéllos late aún el contenido objetivo de los conceptos recién enunciados; 3, no le preocupa la colección erudita de casos análogos y, en cambio, da pleno valor a lo anómalo, piedra de toque de la inexactitud de la norma. El investigador viciado de tecnicismo pretende por el estudio precisar simplemente el límite formal de lo desconocido (suponiendo inmovible la profundidad del conocimiento adquirido) para acrecentarlo por extensión; le interesan, pues, los últimos trabajos que deslindan esta extensión (aunque en ellos los conceptos hayan perdido ya su contenido objetivo y se expongan como un dogma desvinculado de los hechos). Creo firmemente que esta deformación del estudio es muy frecuente en los equipos actuales de investigación en problemas biológicos.

3. Señalemos también, como otro rasgo de la experimentación biológica actual, que muchos avances biológicos sean más aparentes que reales; mejor dicho, que muchos progresos aparentemente biológicos sean una mera extensión a productos biológicos de avances reales en otras ciencias experimentales. Deseamos tomar como ejemplo uno de los avances más efectivos, de más honda raíz, de mayor generalidad, de la biología de los últimos cincuenta años. Nos referimos al descubrimiento y estudio sistemático de los enzimas, dentro de los cuales pueden incluirse como casos particulares las vitaminas y las hormonas. Desde 1897 en que BUCHNER, con su trabajo sobre fermentación alcohólica sin levadura, inició—puede decirse—la investigación enzimológica, se ha ido demostrando la existencia de un extraordinario número de fermentos de modo que éstos han terminado por enseñorear los más variados procesos de todos los seres vivientes; tanto en el medio en que viven, como en los tejidos generales y en el interior de las células. El caudal de conocimientos reunido por la investigación enzimológica en este medio siglo ha sido enorme; pero toda esta investigación tiene como característica común, en nuestra opinión, el estar dirigida exclusivamente por criterios químicos y termodinámicos y procurar sólo resolver el aspecto puramente químico o termodinámico

de las cuestiones. Así se han descubierto en los más variados materiales biológicos una porción de enzimas, cada uno de los cuales se ha valorado, se ha purificado, ha sido estudiado en la dinámica de la reacción que cataliza, etc. Este estudio, efectuado por los químicos, tiene indiscutiblemente una extraordinaria importancia; la práctica médica, por ejemplo, puede sacar mucho provecho de ella, como lo ha sacado la industria. Pero, en nuestro sentir, del enorme conjunto de hechos reunido, paradójicamente, son los biólogos los que no han sacado fruto ni intentado sacarlo.

¿Qué habrían de representar los enzimas para un biólogo, en lugar de lo que representan para un químico? ¿Qué aspecto de ellos interesa a uno y cuál al otro? En nuestra opinión, la respuesta es obvia. Para el químico, los enzimas son unos catalizadores más a los que extiende las nociones generales de catalizador; estudia dentro del material biológico aquello que es común en él a lo no viviente; reúne dentro de muy variados productos biológicos casos particulares de reacciones químicas dirigidas por un catalizador. Al biólogo, por el contrario, lo que debiera interesarle de los enzimas en primerísimo lugar son aquellos caracteres que los diferencian de los restantes catalizadores; y ello por dos razones: una, porque tales caracteres, por pertenecer a su campo especial de estudio, habrían de escapar durante largos años a la consideración general de químicos y termodinámicos; otra, mucho más importante, porque, dado que los enzimas parecen encontrarse en toda célula viviente, el conocimiento de su esencia común ha de acercar al conocimiento de la esencia de la vida, que es el fin de la biología. En este sentido, el material riquísimo brindado, en la enzimología actual, por los químicos a los biólogos podría haber resultado precioso a éstos si hubieran dirigido su atención a las grandes notas comunes a los enzimas; por ejemplo, a su especificidad; al modo de crearse dicha especificidad suya; a los rasgos generales (que seguramente existirán) de su funcionamiento—es decir, a su verdadero entronque dentro de la secuencia de los procesos intracelulares típicos—; al mecanismo que permite que se conserve su especificidad en el curso de la filogenia, etcétera.

En lugar de ello, los biólogos, perdidos en la diversidad de hechos considerados de modo puramente físicoquímico, han llegado a admitir en su propio campo como sinónimos "físicoquímico" y "científico". Ahora bien, los biólogos, por el mero hecho de serlo, postulan implícitamente que los fenómenos biológicos son susceptibles de inteligencia científica; no es necesario insistir en que la generalidad de los fenó-

menos biológicos es menor que la de los fenómenos fisicoquímicos, ya que éstos se producen tanto en lo viviente como en lo muerto. Es naturalmente cierto que los elementos materiales y energéticos—en último término, energéticos—que juegan en lo viviente y en lo muerto son los mismos (dicho de otro modo, que todo proceso biológico tiene un substrato fisicoquímico); pero esta verdad no debe hacer perder de vista otra importante, a saber, que para poder deducir, a partir de las leyes generales, comunes a lo no viviente y a lo viviente, las leyes peculiares a lo viviente, objeto de la biología, es necesario precisar, en lo posible, las características diferenciales de lo viviente, esto es, los rasgos comunes a todo lo viviente y exclusivos de ello; el descubrirlo en cualquier aspecto de lo biológico es el objeto mismo de la biología. Queremos decir que si bien la fisicoquímica es lo que habrá de permitir a la biología la resolución hasta el nivel de conocimientos de la primera, del problema de lo viviente, es, en cambio, labor independiente propia de la biología el plantear este problema debidamente (es decir la dirección de la investigación del ser vivo). Si se pierde esta dirección, guiada por estos propósitos, la investigación deja de ser biológica y se convierte en mera aplicación de técnicas fisicoquímicas a lo viviente; pero, de hecho, persiguiendo en lo viviente el descubrimiento de características puramente fisicoquímicas, desvinculadas (por no responder a un planteamiento biológico) de toda significación actual biológica. Puede decirse que esto es lo que sucede en la inmensa mayoría de los trabajos en muchas de las ramas actuales de la biología (nos atrevemos a afirmarlo seguramente en los de inmunidad). Y así llegamos al estado paradójico de que la investigación biológica ha dejado fundamentalmente de serlo; desde los tiempos de DARWIN y LAMARCK el pensamiento biológico autónomo adaptado científicamente a su objeto, casi no existe. Esta servidumbre actual a la fisicoquímica (en lugar de su utilización e incluso de forzar el progreso de ella por el planteamiento exacto de un aspecto particular de lo general) conduce al estado actual de la inmunología—que probablemente es típico del estado actual de la biología—: la posesión de una enorme riqueza de hechos carentes de interpretación biológica sin que se sienta la necesidad de encontrarla.

Por ser una consecuencia directa de lo anterior, registremos de paso que en muchos trabajos de inmunología (véanse, por ejemplo, las críticas que hace DOERR de muchos experimentos concretos en las dos revisiones generales sobre anafilaxia que escribió poco antes de su muerte), junto a un perfeccionamiento de las técnicas aplicadas, que

muchas veces resulta superfluo o incluso perjudicial para el problema planteado, nos encontramos no sólo con un problema sin fondo biológico, sino con un planteamiento experimental incorrecto o erróneo. Y así la precisión fisicoquímica no pertinente es la hoja de parra que encubre la imprecisión biológica experimental y, en último término, la ausencia de pensamiento biológico.

* * *

Como resumen de todo lo anteriormente dicho, podemos admitir, con seguridad, que el estado objetivo de los problemas biológicos, y concretamente de los de inmunidad, exige de modo inmediato aplicar un esfuerzo sostenido a revisar todo el aparato teórico actual. Ahora bien, no ha sido la conciencia de esta necesidad, lo que nos ha llevado a intentar una labor de síntesis, sino que, a la inversa, el ejercicio de la labor de síntesis (impuesto inconscientemente por el estado real de los problemas) es lo que nos ha hecho conscientes del estado actual de las ciencias biológicas. Sea como sea, el examen de este estado parece imponer la revisión inmediata de la base teórica actual y el establecimiento de generalizaciones que interpreten los hechos inconexos o contradictorios.

En definitiva, la adecuación de la labor efectuada por nosotros al estado actual de la inmunología justifica plenamente el libro. Explica también que nuestra teoría nos diera, por el modo de desarrollarse, en cada una de las sucesivas generalizaciones, la impresión de objetividad (de estar impuesta por los hechos) de que hemos hablado en el segundo párrafo de este prólogo.

* * *

La síntesis científica—esto es, la coordinación teórica de unos hechos, vinculados a un mismo proceso real, cuyas interpretaciones sean contradictorias o inconexas—ha de obedecer a ciertas exigencias de rigor. Vamos a exponer seguidamente cómo entendemos estas exigencias y cómo nos hemos sometido a ellas al desarrollar la teoría que exponemos en el libro.

1. *Por la naturaleza misma de la síntesis científica, la primera exigencia que ha de cumplir toda nueva aseveración teórica es poseer aplicación general. Es necesario que cada postulado que se admita, que*

cada ley que se deduzca, convengan perfectamente con todos los hechos.

Como hemos dicho y sabe todo estudioso de inmunidad, el estado actual de esta ciencia no alcanza a explicar numerosos hechos; las teorías ideadas para interpretar los fenómenos de un campo se han visto obligadas a complicarse, dentro del mismo, con hipótesis muy artificiosas a medida que las adquisiciones de la investigación experimental demostraban la debilidad de su base; pero, además, las teorías de unos campos contradicen abiertamente las de otros, y, por último, muchos fenómenos carecen de toda explicación. (Consúltense, a este respecto, la página 218.) Ahora bien, este absoluto desquiciamiento de la interpretación antigua no exime a la nueva de su obligación de explicar todos los hechos. Una síntesis profunda y sincera no puede satisfacerse sino con un reflejo claro de la verdad. Por ello, a lo largo de nuestro trabajo hemos sentido la necesidad de contrastar cada concepción teórica con todos los hechos de inmunidad conocidos pertinentes a ella. Puedo decir que este largo trabajo ha resultado sumamente satisfactorio. Los hechos parecen corroborar perfectamente las ideas básicas y, lejos de exigir hipótesis artificiosas para armonizar con ellas, han permitido aclarar el fondo teórico y darle un alcance imprevisible en un principio.

Como base de nuestra revisión hemos utilizado el excelente tratado de inmunidad del Prof. R. DOERR, Die Immunitätsforschung, obra que no sólo destaca extraordinariamente entre los tratados de inmunidad, sino que por sus cualidades eminentes merece un lugar de privilegio entre las obras médicas y biológicas contemporáneas. Estas cualidades son la extraordinaria información, el gran talento expositivo, pero, sobre todo, la aguda capacidad crítica, gracias a la cual las aseveraciones y los conceptos no pierden nunca su contenido objetivo real; evidentemente estas cualidades hicieron del libro un auxiliar precioso para nuestro propósito, sin cuya ayuda no hubiéramos probablemente conseguido recorrer todo el intrincado campo de la inmunología actual. Una consecuencia de nuestro estudio del tratado de DOERR y de la admiración que nos produjo fué la versión de la obra al español, con la que se inició la Biblioteca Ibyx de Ciencia Biológica.

Por tanto, nuestra teoría de la inmunidad se apoya en los hechos. Séanos permitido afirmar que el aporte de hechos que se aduce en este libro no constituye una selección de ellos, sino que hemos tenido en cuenta todos los fenómenos y todos los aspectos cualitativamente distintos de la inmunidad. El lector que desee confirmar la general-

dad de aplicación de nuestra teoría puede comparar el caudal de hechos revisado por DOERR, con el revisado por nosotros; ha sido nuestro propósito que todo fenómeno de inmunidad poseyera su correspondiente paradigma en lugar oportuno del libro.

2. Toda generalización científica ha de apoyarse en el descubrimiento de alguna conexión causal en la secuencia de los procesos que considere; no puede pasar por generalización científica el establecimiento de meras relaciones analógicas entre las manifestaciones de los fenómenos. Por otra parte, la ciencia ha de limitarse a entender cómo se verifican los procesos y no perseguir el significado esotérico de sus manifestaciones; por eso toda generalización del segundo tipo (y a ella suele reducirse el esfuerzo generalizador en épocas de predominio de la labor científica de mera extensión experimental), por valiosa que pueda ser, es extraña a la ciencia y su abuso con el calificativo de científica puede desacreditar entre los hombres de ciencia rigurosos el ejercicio de toda generalización. Por ello deseamos dejar bien sentado que cada una de nuestras generalizaciones se ha iniciado por la inducción de una conexión causal dentro del proceso que da lugar a un fenómeno; se ha seguido por la comprobación de que todas las manifestaciones del fenómeno convienen a la conexión causal inducida; y se ha terminado por el descubrimiento de que tal conexión causal conviene también al proceso íntimo que da lugar a otro fenómeno considerado hasta entonces como independiente, así que—dicho de otro modo—los dos procesos son el mismo y los dos fenómenos dos manifestaciones de un mismo proceso. En el Capítulo II de la Parte cuarta hacemos una sucinta historia del desarrollo de nuestras sucesivas generalizaciones. Podemos decir que todas se nos han impuesto imprevistamente, pretendiendo profundizar en el conocimiento de un fenómeno, sin pensar nunca en el otro que se coordina con el primero por la generalización.

Evidentemente, sólo este tipo de generalizaciones suponen economía de pensamiento científico; tal vez en esta economía pueda fundarse un criterio bastante certero de que nos aproximamos a la verdad. Pero, sobre todo, sólo estas generalizaciones pueden crear hipótesis de trabajo de valor estratégico para el progreso del conocimiento. Las primeras palabras del Prof. HALLAUER en la entrevista que tuvo conmigo, después de haber estudiado la primera parte de nuestro trabajo,

fueron de que “abría caminos a la experimentación”. De hecho, en este momento la labor experimental comienza a abrumar de impaciente trabajo a nuestros colaboradores.

3. En nuestro sentir, por último, una teoría científica, del mismo modo que debe resultar válida para todos los hechos pertinentes, debe abarcar todo el pensamiento científico anterior, siquiera sea en una ordenación nueva. Pero, pese a todo mi esfuerzo, pocas nociones biológicas y pocas leyes biológicas utilizadas por la inmunología clásica han encontrado cabida en nuestra teoría de la inmunidad. Es decir, unos mismos fenómenos se ofrecen en una y otra teoría a una luz totalmente distinta en lo que respecta a su significación biológica. Ahora bien, séanos permitido afirmar que no ya nuestra teoría, sino ninguna otra de orientación científica, ha de poder desarrollarse sobre la base de las concepciones biológicas de la inmunología vigente; y ello, simplemente porque ésta (edificada sobre los conceptos de EHRlich del ictus immunisatorius y del horror autotoxicus, y los conceptos del ataque y la defensa de METSCHNIKOFF) se plantea la finalidad de los procesos y no cómo se producen éstos, que es el objeto—limitado y concreto—de la ciencia.

Séanos permitido decir que este vicio teleológico en el planteamiento de los problemas dentro de la ciencia actual es casi privativo de la biología; tal vez se deba a él, en gran parte, la inercia para forzar nuevas generalizaciones a pesar de exigirlo la interpretación del cúmulo de hechos de inmunidad observados. Por ejemplo, la inmunología no da una explicación coherente de cómo se produce un anticuerpo, tal vez por haberse satisfecho aceptando que el organismo fabrica anticuerpos para defenderse de toda sustancia extraña; de pasada digamos que DOERR es perfectamente consciente, en muchos casos, de esta desviación teleológica. La desviación teleológica explica también que la mayoría de los inmunólogos que poseen mente científica rehuyan considerar el aspecto biológico de los fenómenos de inmunidad (es decir, que no se planteen cómo conseguir, a partir del estudio de los fenómenos de inmunidad, un mayor conocimiento de lo viviente, y viceversa), y se limiten a considerar el substrato material de los fenómenos de inmunidad desde el punto de vista físico-químico general. Ahora bien, para armonizar la biología (en nuestro tema concreto, la inmunidad) con la ciencia contemporánea, el camino no es sustituir los problemas concretos de aquella ciencia por

problemas prestados por otras, sino enfrentarse con el ser vivo en sus distintas manifestaciones con el espíritu científico general y extraer de sus características nuevos problemas que plantear a las otras ciencias. Es decir, hay que constituir la biología en ciencia con aparato especulativo propio y básico.

Esta inclinación general de los estudiosos de las distintas ramas biológicas hacia problemas de otras ciencias (rehuyendo, en cambio, deducir de los fenómenos biológicos lo que es privativo y general en los procesos biológicos) es culpable, en nuestro sentir, de que hayamos llegado a considerar intuitivamente el ser vivo como una concatenación inextricable de reacciones químicas, catalizadas por enzimas. Se pretende, pues, avanzar en lo viviente—por mera extensión de conocimientos—intentando determinar uno a uno cada eslabón de cada cadena de la innumerable maraña de ellas. Pero esta complicación de lo viviente es, en nuestra opinión, puramente adjetiva; la complicación se apoya, probablemente, en unas características de lo viviente esenciales sencillas y que, en cambio, deben carecer de paradigma en los sistemas no vivientes que hasta aquí ha considerado el fisicoquímico.

En definitiva, el objetivo científico de la inmunidad debe plantearse así: la consideración conjunta de todos los fenómenos de inmunidad, en cuanto son comunes (en su doble aspecto de lo inmunizante y de lo inmunizable) a toda célula viviente, nos obliga a admitir que el substrato natural de lo viviente es un sistema de determinadas características funcionales. A lo largo de todo nuestro desarrollo teórico hemos procurado servir este propósito y limitarnos a él. En cambio, corresponderá al fisicoquímico comprender cuáles sean las fuerzas y el estado de la materia que puedan dar lugar al sistema fisicoquímico sui generis cuyas manifestaciones concretas en lo viviente le haya descubierto el inmunólogo.

A pesar de las consideraciones anteriores, por respeto al pensamiento acumulado que constituye cada estado de una ciencia, consideré un deber someter mi desarrollo teórico, antes de publicarlo, a un inmunólogo de máximo prestigio. Mi primera intención fué presentárselo al Prof. DOERR, por el papel que su tratado de inmunidad ha jugado en el desarrollo de mi labor. Desgraciadamente, hubo de informarme de su muerte, que acaeció aquellos días, una carta de su viuda en contestación a la mía al profesor en solicitud de una entrevista. Decidí entonces dirigirme al Prof. HALLAUER, de la Universidad

de Berna, que a su gran autoridad personal como publicista y como investigador experimental une la condición de heredero científico del Prof. DOERR. Me es un deber testimoniar aquí mi gratitud al profesor HALLAUER; nunca olvidaré su actitud ante mis trabajos, libre de prejuicios y de gran amplitud de ideas y de miras, y, a la vez, de rigurosa consideración crítica. Dos veces he discutido con él mis puntos de vista; en cada una de ellas ha dedicado a nuestras entrevistas o al estudio de los trabajos que le expuse la mayor parte de una semana, que tuvo que distraer de una absorbente labor experimental; entre una y otra entrevista ha tenido entre sus manos mis resultados a medida que iban produciéndose. Para mí constituye una sólida garantía de la validez actual de nuestra teoría que el Prof. HALLAUER, desde el primer momento, diera, a pesar de su disparidad con las vigentes, gran valor a nuestras concepciones y que éstas hayan podido resistir su análisis. Es de agradecer también al Prof. HALLAUER que haya alentado la labor experimental que realiza nuestro equipo; uno de los temas más importantes (de resultados ya muy prometedores) se ha emprendido a instancia suya, como corroboración de una de nuestras aseveraciones teóricas.

* * *

Nos queda por explicar la inclusión de nuestro libro en la "Biblioteca Ibys de Ciencia Biológica". A este respecto debo decir que esta colección (cuyos propósitos, perfectamente definidos, se exponen en una de las primeras páginas de cada volumen) no sólo es posible gracias al mecenazgo de Ibys, sino que, más profundamente, ha nacido como una necesidad de expresión del Departamento de Investigación de dicha empresa. Dicho departamento es el que selecciona las obras, y en ese sentido la colección refleja el pensamiento del equipo de investigación del Instituto Ibys; dicho de otro modo, lo que habrá de dar unidad a la "Biblioteca Ibys de Ciencia Biológica" y hacer de ella una empresa del pensamiento es que todas las obras que la integren hayan ofrecido vivo interés para nuestra investigación; será, pues, una colección elegida libremente por un equipo de investigadores que seleccionará las obras que considere nutridas de pensamiento, sin usar ningún otro criterio de selección. La inclusión de una obra no supone aceptación de sus puntos de vista—y, precisamente, la atención del investigador sincero ha de dirigirse a los campos en trance de cambio, con preferencia a aquellos que, de momento,

parezcan firmemente asentados—, sino, simplemente, que su tema esté relacionado estrechamente con nuestros trabajos y que, por sus cualidades positivas, ha tenido importancia para el desarrollo de éstos. Dicho lo anterior, parece obligada la inclusión de nuestro libro en la “Biblioteca Ibys de Ciencia Biológica”, ya que nuestra teoría de la inmunidad ha surgido de trabajo experimental efectuado en el Instituto Ibys y sobre ella se apoya una parte importante de la labor de investigación que actualmente se efectúa en él.

La decisión de la Dirección del Instituto Ibys de patrocinar la “Biblioteca Ibys de Ciencia Biológica” es un mero reflejo de su apoyo consciente y decidido a la investigación científica. Alentar la investigación, protegerla cuando surge un presunto brote de ella, revela una generosidad intelectual sumamente rara. El investigador, hasta que impone el fruto de su labor, resulta un ente—por lo menos—incómodo, ya que una condición fundamental de su mentalidad (al menos en cuanto hace investigación) es su lucha contra el error, esto es, contra viejas verdaderas cómodamente asentadas y que no se mueven sin protestas. Hemos, pues, de agradecer a Ibys que nuestra labor, en vez de la resistencia natural, haya encontrado constante apoyo y aliento.

Para terminar, deseo dar las gracias a mi hermano y, especialmente, a mi mujer, que han sufrido casi tan directamente como yo, durante largas temporadas, el desarrollo de esta nueva concepción de la inmunidad, y que me han sostenido siempre con su confianza y con su juicio.

PARTE PRIMERA

HECHOS QUE SUGIEREN UNA SUERTE DE
MULTIPLICACION DIRECTA DEL ANTIGENO
EN EL ANIMAL INMUNIZADO

Se entiende actualmente por inmunización, ampliado el significado inicial de la palabra, todos los procesos que se producen en el organismo animal como consecuencia de la incorporación de un producto extraño (antígeno) que conducen a una modificación específica del modo de reaccionar el organismo frente a dicho producto. Las teorías que actualmente interpretan la riquísima gama de los fenómenos de inmunidad conocidos no poseen validez general y sufren de contradicciones internas, que más adelante consideramos. Todas estas teorías descuidan el destino del antígeno (1). El antígeno se considera meramente como una sustancia ajena al organismo, cuya presencia estimula un órgano especializado que, a partir del *ictus immunisatorius*, produce *autónomamente* sustancias dotadas de la capacidad de reaccionar específicamente con él (anticuerpos). En opinión nuestra, por el contrario, la característica común que define profundamente los procesos de inmunización en toda su amplitud, es la extensión de estructuras propias del antígeno en el organismo inmunizado.

En la *Primera parte* de este libro nos limitamos a aducir una serie de hechos que parecen apoyar esta suerte de multiplicación, dentro del organismo inmunizado, de estructuras propias del antígeno y ajenas al organismo. En la *Segunda parte* interpretaremos la multiplicación antigénica; es decir, expondremos cómo puede concebirse tal

(1) El volumen III (*Die Antigene*) del magistral trabajo de R. DOERR, "Die Immunitätsforschung", termina con las siguientes palabras: "Por consiguiente, la revisión de los antígenos naturales y artificiales tal como se ha considerado en este volumen no puede constituir, desde el punto de vista de los problemas biológicos, un fin en sí, sino sólo el medio para aprender a conocer la multiplicidad de las sustancias capaces de provocar en sistemas bioquímicos extraños la formación de anticuerpos específicos, y de este modo aproximarnos al mecanismo que capacita al organismo, por modificaciones aparentemente insignificantes de sus síntesis proteicas, para inagotables adaptaciones a estructuras químicas. Esta reacción es misteriosa como ninguna, y su entera comprensión ofrecería indiscutiblemente la visión de campos cerrados hasta ahora. A pesar del descubrimiento de la identidad entre anticuerpos y globulinas inmunes, estamos casi tan alejados de dicho objetivo como antes de dar este paso."

multiplicación a la luz de hechos conocidos sin interpretación actual y cómo, a su vez, parece revelar la esencia de algunos procesos intracelulares básicos. En la *Tercera parte* explicaremos los fenómenos de inmunidad a la luz de los procesos intracelulares inducidos en la *Segunda parte*, haciendo ver cómo, al parecer, alcanzan a unificar ramas de la inmunidad cuyas interpretaciones teóricas actuales son ajenas o contradictorias.

CAPÍTULO PRIMERO

EL ANTIGENO, SUSTANCIA AFIN AL ORGANISMO INMUNIZABLE POR EL

En nuestro sentir, lo verdaderamente fundamental del antígeno no es su carácter de sustancia extraña al organismo que inmuniza, sino, por el contrario, su analogía con él. En efecto, la inmensa mayoría de los antígenos conocidos son proteínas, y las proteínas, que constituyen el substrato fundamental de los organismos vivientes, tienen una composición y estructura muy semejantes, cualquiera que sea su procedencia. En este sentido, para la inmunización resulta tan fundamental como que el antígeno sea una sustancia ajena al organismo el que pueda adaptarse a él; adaptación que, en opinión nuestra, se traduce en la multiplicación de sus estructuras.

Si se considera, como es lo habitual, la inmunización como un mecanismo de defensa del organismo contra la invasión de seres vivos, resulta, ante todo, extraño que para defenderse de un limitado número de gérmenes patógenos reaccione indistintamente ante innumerables moléculas extrañas. Podría aducirse que la defensa está especializada en descubrir la presencia de los constituyentes fundamentales de ellos, es decir, de las proteínas; pero este modo de razonar no hace más que escamotear la explicación de un proceso por la finalidad presunta de éste (en realidad, por una de sus consecuencias).

Por lo demás, no es fácil explicar, en el marco de las teorías actuales sobre la formación de anticuerpos, cómo se cumple esta finalidad. Los inmunólogos admiten que numerosas proteínas, por su carácter de "ajenas al organismo", impresionan las células productoras de globulinas de modo que desencadenan en ellas la producción de los anticuerpos; según esto, el antígeno podría definirse, más concreta-

mente, como sustancia extraña a las células productoras de anticuerpos. Nos parece difícil justificar que tenga sentido atribuir al antígeno esta característica.

De suponerla cierta habría que admitir que las células productoras de globulinas distinguen dos grandes grupos de proteínas, frente a las que reaccionan de modo enteramente distinto: 1. Las pertenecientes a cualquier órgano de un animal de la propia especie, y 2. Las pertenecientes a cualquier órgano de un animal de otra especie. Es decir, que, según ello, para las células productoras de globulinas de una especie determinada, A, las proteínas de la propia especie, poseen algo característico que las diferencia de todas las de las demás especies; pero si incorporamos una proteína de A a un animal de la especie B, lo que ahora condiciona su carácter de antígeno (lo que le incluye en el innumerable grupo de proteínas extrañas) no es su carácter positivo de proteína de A, sino el no poseer el carácter de proteína de B. En definitiva, la hipótesis vigente de la producción de anticuerpos parece implicar que todas las proteínas de cada especie animal poseen una característica común (una configuración o un determinante químico especial) que impide que estimulen en las células productoras de globulinas su función natural de producir anticuerpos.

En nuestra opinión, esta concepción, burdamente teleológica, repugna a todos los hechos; ni inmunológicamente ni por otro medio puede descubrirse un soporte "sustancial" de esta marca común a las proteínas de cada especie (la inmunidad, en cambio, descubre el parentesco filogénico con ayuda de proteínas homólogas de distintas especies); tampoco cabe admitir que las células productoras de globulinas hayan podido familiarizarse con todas las proteínas del organismo en fases previas al desencadenamiento de su función; por último, hay ejemplos de sustancias de la propia especie que, en ocasiones, actúan como antígenos.

CAPÍTULO II

LO INFIMO DE LA DOSIS INMUNIZANTE MINIMA

En favor de que la inmunización consiste fundamentalmente en una multiplicación directa de estructuras del antígeno parece hablar, ante todo, la cantidad extraordinariamente pequeña de éste que, en ocasiones, basta para inmunizar. Pueden conseguirse con frecuencia efectos inmunizantes con dosis de antígeno entre 10^{-9} y 10^{-12} con respecto al peso del animal que se inmuniza. Con estas dosis se puede por ejemplo, sensibilizar cobayos con seroglobulina o con ovalbúmina; producir anticuerpos específicos con los antígenos bacterianos, provocar la enfermedad del suero y otros estados alérgicos, etc.

Para hacerse una idea de lo que suponen estos valores relativos diremos que 0,1 γ de muchos antígenos basta para inmunizar un hombre adulto. Si este antígeno posee un peso molecular de 200.000, dicha dosis contiene 3×10^{11} moléculas, y, por otra parte, el organismo humano puede constar de unas 3×10^{14} células. Lo que se administra, pues, no es sino una molécula de antígeno por cada 1.000 células, y hay que tener en cuenta, además, que gran parte del antígeno se destruirá indudablemente antes de ejercer su función antigénica. Parece, pues, lógico admitir que se consigue modificar la reactividad del organismo por la penetración en un determinado número de células pertenecientes al tipo de aquellas en cuyo interior puede efectuarse el proceso de inmunización, de una sola molécula por cada una de ellas. Ahora bien, el número de moléculas proteicas de una sola célula debe ser muy elevado, del orden—por lo menos—de 10^8 . Resulta difícil concebir, sin admitir una suerte de multiplicación (de ampliación), cómo una sola molécula de proteína puede actuar sobre un número tan enorme de moléculas enteramente análogas a ella de modo que su efecto trascienda a la reactividad de todo el organismo.

En particular no puede explicarse cómo una sola molécula proteica (que, siempre que no proceda de un organismo de la especie del animal inmunizado, puede pertenecer a los más diversos tipos y procedencias), al penetrar en una célula productora de globulinas consigue, diluida entre cientos de millones de otras moléculas proteicas, influir de modo permanente (hasta mucho tiempo después de haberse destruido, pues su vida, de no reproducirse, ha de ser extraordinariamente efímera) sobre las globulinas que se reproducen, en adelante, como anticuerpos. *A priori* parece más lógico admitir la multiplicación directa de estructuras del antígeno que no una suerte de reproducción de su impronta o vaciado después de desaparecido él mismo.

CAPÍTULO III

LA ENERGIA DE INMUNIZACION, PROPIEDAD CARACTERISTICA DE CADA ANTIGENO

Sin embargo, ésta es la teoría que se admite, generalmente, para explicar la inmunización. Se supone que un único estímulo ejercido por estas ínfimas cantidades de antígeno en las células productoras de globulinas desencadena el mecanismo productor de globulinas inmunes, mecanismo que prosigue autónomamente, con independencia del antígeno, durante un largo período que puede extenderse a toda la vida del animal inmunizado. Esta teoría intenta conciliar los siguientes hechos bien establecidos: 1, la ínfima dosis inmunizante del antígeno; 2, la manifestación, en muchos casos, del estado de inmunidad por la existencia en la sangre de anticuerpos durante largo tiempo y en cantidad extraordinariamente más alta que la del antígeno inyectado; 3, la identificación del anticuerpo con seroglobulinas modificadas en el sentido de haber adquirido la capacidad de reaccionar específicamente con el antígeno, y 4, la necesidad de admitir que el proceso de la inmunización transcurre intracelularmente (fuera de la sangre), principalmente por las diferencias entre la inmunización activa y pasiva. Ahora bien, exige hipótesis auxiliares no demostradas y que, en nuestra opinión, están en abierta contradicción con muchos hechos: 1, que todo estado de inmunidad (toda modificación específica del organismo) consista exclusiva y necesariamente en la aparición en su sangre de globulinas inmunes, y 2, que el destino del antígeno, el lugar donde, de modo primario, ejerce su efecto inmunizador, sean las células productoras de seroglobulinas.

Si se considera que el estímulo antigénico ha de ejercerse por la entrada de un corto número de moléculas del antígeno—posiblemente por una sola—en la célula productora de globulinas, parece que su actuación directa, extraordinariamente efímera de no admitirse una

suerte de multiplicación de él mismo, debe consistir en la conformación de un número más o menos grande, pero muy limitado, de globulinas que ofrecen como la norma o patrón sobre las que se conformarán las sucesivas de modo permanente. Este modo de interpretar los fenómenos, que desplaza todo el interés desde el antígeno al anticuerpo y en cuya crítica desde los puntos de vista del desarrollo histórico de la inmunología y de la teoría del conocimiento no hemos de entrar, explica difícilmente, en primer lugar, el hecho de que cada antígeno con independencia de la dosis ejerza una acción inmunizadora de intensidad especial, es decir, que sean características de cada antígeno: 1, la dosis inmunizante mínima; 2, el período de latencia necesario para que aparezcan los anticuerpos correspondientes; 3, la intensidad de su efecto inmunizador (número de anticuerpos), y 4, la duración del estado de inmunidad que provoca que puede variar, con el antígeno, desde pocos días a de por vida.

La diversidad de la dinámica de los antígenos resulta, en cambio, no sólo explicable, sino lógicamente necesaria si en la base de los procesos de inmunización se admite una suerte de multiplicación directa del antígeno mismo, multiplicación que no sólo difiere en la sustancia que se multiplica, sino que, además, en cada caso, puede tener lugar en células distintas; en vez de la multiplicación, común para todos los antígenos, general, atípica, de las globulinas naturales modificadas de modo específico. Más adelante expondremos nuestra interpretación del estímulo antigénico.

CAPÍTULO IV

LA CONCURRENCIA ENTRE ANTIGENOS

La concurrencia entre antígenos es uno de los fenómenos en que parece manifestarse de modo evidente una suerte de multiplicación directa de los antígenos como fundamento de la inmunización. La concurrencia entre sustancias que actúan a dosis tan pequeñas parece implicar su multiplicación. Pero además, por una parte, los inmunólogos encuentran una analogía indudable entre la concurrencia entre antígenos y las concurrencias observadas entre agentes que indudablemente se multiplican (concurrencia entre infecciones y en particular entre las causadas por virus); por otra parte, como veremos, la concurrencia entre antígenos resulta de imposible interpretación si limitamos el papel del antígeno a estimular el desencadenamiento de un mecanismo autónomo de producción de globulinas modificadas.

En efecto, para explicar por esta teoría la concurrencia entre una cantidad a de un antígeno A y la b de un antígeno B administradas simultáneamente de modo que a impida la aparición de anticuerpos contra B, parece condición necesaria que a sature las presuntas células formadoras de anticuerpos e impida el acceso de B e incluso lo desaloje de ellas antes de que ejerza su estímulo inmunizador. Es decir, así considerada, la concurrencia entre los antígenos dependería de una suerte de afinidad entre el antígeno y las células productoras de anticuerpos. Parece inverosímil que los antígenos concurren de este modo *antes de imprimir* (y para imprimir) sus estímulos inmunizadores. Ante todo porque para efectuar tal saturación parece que deben requerirse cantidades de otro orden que las ínfimas utilizadas para inmunizar; en segundo lugar, porque no se entiende qué tipo de saturación es éste que excluye al otro antígeno, y, en tercer lugar, porque es difícil concebir un bloqueo condicionado no por la cantidad absoluta de agente bloqueante, sino por la proporción entre la cantidad de blo-

queante y la de sustancia cuyo acceso se impide, que es lo que decide —y mide— el resultado de la concurrencia.

La concurrencia, por consiguiente, debe tener lugar necesariamente entre los procesos de inmunización ya en marcha. Según la teoría de la inmunidad vigente, parece que, en lugar de una concurrencia entre antígenos, lo que en realidad habría de producirse es una concurrencia entre las hipotéticas síntesis de los anticuerpos. Pero esta concepción no armoniza, en modo alguno, con el carácter selectivo de esta concurrencia.

En efecto, la concurrencia entre antígenos, como entre virus, se ha observado preferentemente entre productos emparentados. En nuestra opinión, esto parece indicar que se trata de una concurrencia entre uno y otro antígeno en un proceso genuino, peculiar, que parece interesar sólo a dichos antígenos afines o a sus anticuerpos. Consideramos extraordinariamente sugerente que la misma presunta saturación por un antígeno que impide la actividad de otro no perturbe la inmunización para la mayor parte de los restantes. (Incluso téngase en cuenta que los cobayos infectados de tuberculosis producen más anticuerpos que los no infectados cuando se les inmuniza con diversos antígenos no emparentados con el bacilo tuberculoso) (1). Tanto esta concurrencia selectiva como el hecho de que cada antígeno ejerza su efecto inmunizador con una energía característica, parecen indicar que cada proceso de inmunización tiene, en sí mismo, caracteres distintos para cada antígeno en el modo o en el lugar de producirse. ¿Cómo armonizar esta conclusión con la forma actual de interpretar el proceso de la inmunización que se considera tan general e inespecífico? Pues si hay un proceso en que se conciba difícilmente diversidad, cualitativamente hablando, en el modo y lugar de desarrollarse, es el de la inmunización y producción de anticuerpos tal como hoy se interpreta.

Las concurrencias en la inmunización convienen, en cambio, perfectamente con la hipótesis de una suerte de multiplicación directa de los antígenos. Que la concurrencia sea selectiva, es decir, que no se observe sino entre antígenos emparentados [albúmina y euglobulinas

(1) LEVIS, P. A., y LOOMIS, D., *J. exp. Med.*, 40, 503 (1924); 41, 327 (1925); 43, 263 (1926). Véase también influencia del tejido tuberculoso no sólo en la activación, sino en la alteración cualitativa de la inmunización [DIENES, L., y SCHÖNHEIT, E. W., *Amer. Rev. Tuberc.*, 20, 92 (1929), y *J. Immunol.*, 19, 41 (1930)].

del suero equino (1); sueros de caballo y vaca (2)] indica, en nuestra opinión, que los antígenos concurrentes coinciden en el tipo de células en que se multiplican y en los componentes de éstas que necesitan para su multiplicación. Del mismo modo puede orientarse el problema de la concurrencia entre virus próximos [concurrencias entre virus fitopatógenos (3); estirpes encefalitógenas del virus del herpes entre sí (4), estirpes encefalitógenas y no encefalitógenas del virus del herpes (5); virus pantotropos y neurotropos de la fiebre amarilla (6)]. En nuestra opinión, la concurrencia de antígenos no sólo se explica perfectamente por una suerte de multiplicación directa de los antígenos, sino que, a su vez, como luego veremos, puede ayudar a esclarecer cómo se verifica ésta. Sólo queremos indicar en este lugar que la multiplicación de los antígenos también explica claramente la observación de DOERR (7), según la cual, cuando dos antígenos son concurrentes, las proporciones entre las dosis que consiguen inhibir el uno por el otro, y viceversa, parecen ofrecer una medida recíproca de la intensidad de su acción antigénica (es decir, de la velocidad y persistencia de la producción de anticuerpos subsiguiente a la administración de uno y de otro).

-
- (1) DOERR, R., y BERGER, W., *Klin. Wschr.*, I, 949 (1922).
 - (2) BENJAMIN y WITZINGER, *Z. f. Kinderheilk.*, 2 (1911) y 3 (1911).
 - (3) KUNKEL, L. O., *Phytophatol.*, 24, 437 (1934) y 26, 201 (1936).
 - (4) MAGRASI, *Z. Hyg.*, 117, 501 y 573 (1935).
 - (5) DOERR, R., y KON, M., *Z. Hyg.*, 119, 679 (1937).
 - (6) HOSKINS, M., *Amer. J. trop. Med.*, 15, 675 (1935)
 - (7) DOERR, R., *Immunitätsforschung*, v. III, pág. 45.