

## CAPÍTULO V

### LOS FENOMENOS INESPECIFICOS VINCULADOS A LA ANTIGENICIDAD

También se conocen gran número de fenómenos provocados por la administración de antígenos que no pueden interpretarse sino por una suerte de multiplicación directa de ellos. Nos referimos a los trastornos que el organismo experimenta a consecuencia de la administración de antígenos y que, en nuestro sentir, se deben al proceso de inmunización mismo, no pudiendo atribuirse a una propiedad de la sustancia administrada, independiente de la antigenicidad, por dos razones: primero, porque tales efectos se provocan con las mismas dosis extraordinariamente bajas que alcanzan a inmunizar, y, en segundo lugar, porque la destrucción de la antigenicidad (es decir, de la capacidad que posee la sustancia de modificar la reactividad del organismo de modo específico) implica siempre la pérdida simultánea de la capacidad de provocar tales efectos.

Algunos de estos fenómenos son muy generales, es decir, que los provocan muchos antígenos; no cabe duda que de su estudio atento cabe esperar la revelación de detalles que orienten hacia lo que posean de común los procesos de inmunización que los llevan aparejados. Otros son efectos peculiares de un antígeno determinado; pero, como los generales, vinculados, necesariamente, a la antigenicidad. Repetimos que tanto los fenómenos particulares como los generales parecen contradecir la explicación de la inmunización por un "ictus" momentáneo ejercido por el antígeno sobre las células productoras de globulinas, y, en cambio, parecen armonizar con la tesis de la reproducción del antígeno. Consideramos a continuación algunos de estos fenómenos.

a) Las *toxinas* (como ejemplo de efectos particulares de un antígeno, vinculados a la antigenicidad). Bajo la designación de toxinas, venenos antigénicos, se comprende un grupo de venenos que posee coherencia y merece consideración común. En nuestra opinión, lo distintivo del grupo es mucho más significativo que la aplicación que se deduce de su definición, a saber, que se pueda vacunar frente a ellas o contrarrestar sus efectos por la administración de los anticuerpos correspondientes. Por este mero interés práctico (por importante que sea), la antigenicidad no constituiría, biológicamente, mejor criterio para clasificar venenos que para clasificar hormonas, fermentos, etc., y casi equivaldría a señalar en el veneno la ausencia o presencia de proteína. Por otra parte, las toxinas, que tienen las más diversas procedencias, desencadenan también fenómenos tóxicos muy dispares. ¿En qué consiste, pues, este nexo común que se intuye como verdadero y profundo? *Simplemente en que la toxicidad requiere como condición necesaria la antigenicidad*; no sólo son venenos antigénicos, sino venenos, digámoslo así, mediante su antigenicidad.

En efecto, las propiedades características de las toxinas, en nuestra opinión, son las siguientes:

1.<sup>a</sup> Lo íntimamente ligadas que están en ellas antigenicidad y toxicidad, de modo que resulta imposible, a pesar de haberse intentado con muchas, transformarlas en venenos no antigénicos. En algunos casos incluso se puede extinguir y recuperar la antigenicidad y la toxicidad simultáneamente (véanse experimentos de DOERR (1) acerca de la inactivación y reactivación de la toxina del *Shigella dysenteriae* por ácidos y álcalis). En nuestra opinión, esto no quiere decir, de ningún modo, que—como opina DOERR—ambas capacidades, antigénica y tóxica, radiquen en el mismo grupo de la molécula. Ninguna consideración general lo defiende, ya que la mayoría de los antígenos carecen de efecto tóxico; otros pierden su toxicidad, conservando la capacidad de producir anticuerpos, cuya especificidad se adapta mejor o peor a la toxina primitiva. Lo único constante en las toxinas es que la antigenicidad es condición *sine qua non* de la toxicidad. Tan característico es esto, que si se consiguiera privar a una toxina de su poder antigénico, obteniéndose un veneno de efecto y actividad semejante, en nuestra opinión, no debería incluírsela entre las toxinas; cabría pensar, con verosimilitud, que las moléculas aplicadas a desencadenar

---

(1) DOERR, R., *Wien. Klin. Wschr.*, pág. 5 (1907), y *Biochem. Z.*, 7, 128 (1907).

un efecto quedaban inútiles para el otro. (Análogamente que sí, por la copulación de un veneno ordinario con una proteína, se lograra obtener un producto antigénico que rindiera anticuerpos capaces de neutralizar el veneno original, ni dicho antígeno complejo ni el veneno original podrían incluirse entre las toxinas.)

2.<sup>a</sup> La mínima cantidad que en muchas toxinas alcanza a producir los trastornos específicos y el efecto letal. Las exotoxinas bacterianas típicas llegan a provocar la muerte a dosis tan increíblemente bajas como las que alcancen a inmunizar (tanto es así, que la consecución de derivados antigénicos inocuos—toxoides—es lo que ha podido resolver la preparación de los sueros antidiftérico y antitetánico sin un costoso sacrificio de animales dadores de suero). Sorprende, pues, la dosis extraordinariamente baja a que actúan muchas toxinas en comparación con las de los venenos no antigénicos. Por ejemplo, las dosis letales de las exotoxinas bacterianas típicas (diftérica, tetánica, botulínica, disentérica) matan a dosis que no suben del  $10^{-10}$ — $10^{-12}$  del peso del animal inoculado; es decir, alcanzan a matar al hombre a dosis de 0,1  $\gamma$ , cien mil veces más baja que la letal de un alcaloide sumamente energético. Esta actividad extraordinaria resulta aún más sorprendente si se considera el elevado peso molecular de las toxinas (la botulínica llega a 1.000.000), por lo que la concentración del pretendido grupo toxóforo habría de resultar aún mucho más baja. Esta bajísima dosis (del mismo orden que la dosis infectante mínima de un virus) requiere evidentemente un mecanismo amplificador que parece absurdo identificar con el proceso de producción de anticuerpos; y más si se pretende que este proceso se desarrolla autónomamente, con independencia de la toxina misma, y se le reduce a una transmisión, que no se explica, de una suerte de vaciado de la toxina, ejercido por alguna molécula de ésta sobre un misterioso y extraordinariamente lábil y plástico (y a la vez increíblemente tenaz) centro rector de la producción de globulinas; porque ¿cómo este *ictus immunisatorius* que se ejerce casi sin masa antigénica se puede traducir, por una parte, en la creación regular de antitoxinas, y, por otra, en el desencadenamiento de una serie de fenómenos patológicos especiales para cada toxina? Por el hecho de que 1 g. de toxina botulínica cristalizada contenga 32.000.000.000 DL<sub>50</sub> para el ratón y mate a estos animales lesionando a estas cantidades inconcebibles, los centros bulbares que inervan los músculos oculares, faríngeos y respiratorios, ¿hemos de admitir la existencia en tales centros bulbares de otro recóndito centro que constituya una ínfima fracción de alguna de sus células, de mis-

teriosa trascendencia vital y con una sorprendente reactividad para dicha toxina?

En nuestra opinión, lo que sucede, efectivamente, es que las toxinas experimentan una suerte de multiplicación de sus estructuras en el organismo y que, como ocurre con todos los antígenos, la multiplicación de estructuras extrañas, mal conformada a los procesos normales, se traduce en la producción de anticuerpos específicos; además, es lógico que dicha multiplicación dé lugar a trastornos generales o especiales, condicionados éstos probablemente más por la función de las células capaces de albergar y multiplicar cada toxina que por los grupos "toxóforos" de éstas.

A las propiedades anteriores pueden añadirse otras dos cuya coherencia con la teoría de la multiplicación del antígeno no se necesita subrayar, y que son:

3.<sup>a</sup> El período de latencia que requieren la mayoría de las toxinas para desarrollar su efecto patológico, y

4.<sup>a</sup> La gran independencia que, en muchos casos, se observa entre la intensidad de los efectos y la dosis administrada. Esta independencia no puede apreciarse en las exotoxinas, donde—en las especies animales receptoras—el más mínimo aporte es inoperante o letal. Esta independencia puede observarse, en cambio, en los efectos patológicos de numerosas endotoxinas, sustancias en las que, aunque inmunicen y produzcan trastornos a dosis también muy bajas, la dosis mínima inmunizante está muy alejada de la letal. (La dosis letal de las denominadas endotoxinas bacterianas es 1.000.000 de veces mayor que la de las exotoxinas; sus efectos, en general, son inespecíficos, todo lo cual tiene interés con respecto a las ideas que se desarrollan a continuación.)

b) Los *piretógenos*.—(Como ejemplo de efectos, comunes a muchos antígenos, vinculados a la antigenicidad.) Las mínimas dosis que actúan los piretógenos (1) sugieren que su efecto se debe también

---

(1) En el hombre se provoca fiebre con dosis de centésimas de gamma; es decir, las dosis mínimas piretogénicas son del mismo orden que las requeridas por muchos antígenos para inmunizar, que las mínimas dosis letales de muchas toxinas y que las mínimas dosis infecciosas de los virus.

a su previa multiplicación, y, siguiendo nuestro orden de ideas, que tal multiplicación podría traducirse también en una inmunización. En efecto, hemos creído observar: 1, que los mismos efectos febril (con máximo hacia las tres horas) y leucopénico (descenso máximo a la hora, que llega a reducir a la quinta parte el número inicial de leucocitos) seguidos de leucocitosis, se observan inyectando a perros el denominado antígeno O, obtenido del bacilo tífico, según BORVIN, que los denominados piretógenos obtenidos, según Co TUI, de los mismos bacilos; 2, que ambos actúan como antígenos y poseen la misma especificidad, y 3, que no pueden privarse de antigenicidad y conservar los efectos piretogénico y leucopénico. Es decir, que, como en las toxinas, la antigenicidad es condición necesaria para producir los efectos febril y leucopénico que, en definitiva, no son sino efectos secundarios de la vacunación por tales productos bacterianos (de un trabajo inédito efectuado con nuestra colaboradora A. LANDETE). Estos efectos secundarios tienen difícil interpretación en el marco de las teorías de la inmunidad actuales.

Ahora bien, tampoco nos ha sido posible, hasta la fecha, a pesar del esfuerzo sistemático emprendido, destruir los efectos piretogénico y leucopénico de los antígenos tíficos, conservando su antigenicidad; es decir, tales sustancias o se destruyen como antígenos, perdiendo simultáneamente dichos efectos secundarios, o se transforman en otros antígenos que continúan provocando fiebre y leucopenia. Como, por otra parte, parecen muy numerosas las bacterias capaces de contaminar con piretógeno los medios en que viven, supusimos que tales efectos (el primero muy general y el segundo poco estudiado) pudiéran ser síntomas inespecíficos generales de la inmunización (o al menos de la inmunización por sustancias que se reproducen de modo muy extendido). Esta hipótesis se ha confirmado al observar que caseína purísima exenta de piretógenos bacterianos, ovalbúmina, suero equino normal, toxoide diftérico, seroglobulina de bovino y todas las restantes proteínas antigénicas ensayadas provocan en los perros los mismos efectos febril y leucopénico seguido de leucocitosis; el mismo resultado se observó en el hombre a consecuencia de la inyección del antígeno O del bacilo tífico y de caseína; y, por último, el cobayo experimenta los mismos efectos por la administración parenteral de los antígenos ensayados sin más diferencia que en esta especie la leucopenia inicial es mucho más fugaz.

A primera vista, no parece, pues, improbable que la causa inicial de la fiebre y de la leucopenia sea esa suerte de multiplicación de los

antígenos, multiplicación que tiene lugar tanto en una inmunización experimental como en el curso de un proceso infeccioso. Esta opinión encuentra fuerte apoyo en la observación, bien establecida en la clínica, de que la fiebre infecciosa va acompañada siempre, de modo característico, por una perturbación del metabolismo proteico.

c) *La multiplicación de proteínas extrañas en el curso de los procesos infecciosos.*—Por lo demás, no es necesario subrayar la importancia que la teoría de la multiplicación del antígeno puede tener, de ser cierta, para interpretar los efectos patológicos de los procesos infecciosos. En efecto, por ella podría explicarse el modo de actuar de sustancias cuya participación en la patogenia de estas enfermedades se admite generalmente.

Los patólogos consideran evidente el papel de toxinas bacterianas en aquellas infecciones en que se impone la acción a distancia del germen, sin hablar de los casos en que la toxina aislada (diftérica, tetánica) provoca la misma sintomatología que la bacteria viva. Según DOERR, “las observaciones y la reflexión indican que los efectos tóxicos dominan la patogenia de las enfermedades infecciosas”, y expone acertadamente que es verosímil admitirlos en todas las infecciones, excepto en aquellas en que los trastornos pueden atribuirse a la acción directa del germen cuando éste, por ser parásito celular forzoso, opera en el “mínimo espacio del huésped”; y aun en ellas, dice, la acción directa no alcanza a explicar muchos trastornos, en particular “algunos especiales” en desproporción con la “masa de los gérmenes”.

En nuestra opinión, es acertado atribuir a productos bacterianos —o tisulares, transformados por la proliferación bacteriana— los efectos que sean inexplicables por la acción directa de las bacterias. Lo que no resulta lógico es detenerse ante la desproporción entre la masa bacteriana y la del organismo infectado, y aceptar, en cambio, sin previa crítica, que 0,1  $\gamma$  de toxina diftérica o tetánica pueda matar al hombre, o que 0,05—0,5  $\gamma$  de toxina escarlatinosa provoque los síntomas de la enfermedad (dolores de cabeza, fiebre, dolores musculares y articulares, exantema escarlatinoso generalizado). Se tiene la impresión de que la desproporción se escuda en el misterio por trasladarse a una escala más pequeña. Como parece absurdo admitir la lesión directa de una célula por una molécula proteica, se postula implícita-

mente la existencia en la célula de uno o varios centros de importancia fundamental para su funcionamiento, centros que, por ser de un orden de tamaño más aproximado al de las moléculas proteicas, puede admitirse que se destruyan o perturben al reaccionar con las proteínas bacterianas. Esta aventurada hipótesis exige también postular que tales proteínas poseen un notable tropismo hacia dichos centros (manifiesto en las exotoxinas típicas), y, en realidad, se funda en el prestigio que las bacterias gozan entre nosotros como fabricantes de armas de extraordinaria eficacia, aunque sus efectos, por lo demás, les son enteramente inútiles (1), como se admite por todos. (Del mismo modo que lo son para los seres de que proceden, los de otras muchas toxinas que nunca serán inoculadas naturalmente—toxinas de semillas vegetales, latex de euforbiáceas, toxalbuminas, sangre de anguila, etc.).

Es evidente que si admitimos una suerte de multiplicación de tales proteínas bacterianas (por lo demás antigénicas), se explica su efecto patológico en las infecciones sin recurrir a hipótesis artificiosas. En nuestra opinión, parece lo más probable que las proteínas que se liberan de los gérmenes se diluyan en los líquidos del organismo; en parte, se destruirán en ellos, y en parte, penetrarán en un número mayor o menor de células; a su vez, parte de éstas ofrecerán condiciones apropiadas para la suerte de multiplicación de la proteína extraña que nos ocupa, y en ellas se multiplicarán perturbando más o menos sus funciones, e incluso provocando su muerte. Parece lógico admitir que la índole de cada proteína determinará las células capaces de ofrecerle condiciones apropiadas para su multiplicación y que de la coadaptación mutua dependerán los trastornos que su multiplicación ocasione a la célula invadida. Cuando una proteína extraña se multiplique en un órgano constituido por pocas células y de función importante, y si además en ellas tal multiplicación no puede ser encauzada ni contrarrestada debidamente, se producirán trastornos especiales, condicionados por la función de las células invadidas (toxinas típicas), aunque esta toxicidad, como la antigenicidad en general, no es una cualidad intrínseca de la toxina, ni funcional con respecto al germen de que procede, sino puramente circunstancial, condicionada por la coadaptación entre la proteína y la célula parasitada (posiblemente cada toxina

---

(1) No sólo inútiles, sino perjudiciales. "Es fácil ver que el daño mutuo (entre parásito y huésped) es una forma de relación inestable, en el sentido de la evolución, y que tenderá a desaparecer y ser reemplazado por cooperación y simbiosis" (DOBZHANSKY, *Genetics and origin of species*, New York, 1951, página 285).

se multiplicará simultáneamente en células de otro tipo sin perturbarlas gravemente o sin que la perturbación trascienda). Pero probablemente la mayor parte de las proteínas extrañas, cuando se multiplican intracelularmente, no lesionan, de modo grave, las células. Perturbarán, sobre todo inicialmente, su metabolismo (gravando ante todo el metabolismo proteico normal con otro parásito) y dando lugar a fenómenos generales comunes a toda infección—ante todo a la fiebre—. Recuérdese a este respecto que los numerosos antígenos bacterianos, procedentes de muy diversas especies, conocidos como endotoxinas (y a ellos parece que hay que referir, según se dijo los pirotógenos), no ejercen acciones farmacodinámicas características, sino que todos causan un efecto bastante inconstante, más difundido, no especializado y, tal vez, en sentido estricto, no tóxico.

d) En la *anafilaxia* experimental de los animales de laboratorio, dado lo extraordinariamente pequeña que es la dosis sensibilizante mínima de muchos antígenos, valen las consideraciones expuestas al tratar de los procesos de inmunización en general. Es decir, que la extraordinaria eficacia de los anafilactógenos aboga también por una suerte de multiplicación de éstos como causa directa de la sensibilización.

Pero, además, en la anafilaxia nos parece muy probable que la sensibilización sea un efecto del antígeno independiente en mayor o menor grado de la producción de anticuerpos. Creemos que el choque anafiláctico suele atribuirse a una reacción antígeno-anticuerpo en el seno de los tejidos en buena parte por extender a estos fenómenos (sin pruebas directas) las reacciones serológicas inmunes observadas *in vitro*. Es decir, se han vinculado de modo exclusivo en el anticuerpo las modificaciones específicas, en nuestra opinión, por desconocerse la modificación específica directa y general que provoca el antígeno y que lo define con máxima generalidad: su multiplicación siendo una proteína extraña. *A priori*, nos parece más lógico admitir un cambio de reactividad intracelular por la acción directa del antígeno, que por emigración de un anticuerpo a los tejidos. El vicio teleológico, que da desproporcionada importancia al anticuerpo por considerarlo un arma obtenida autónomamente, después de desaparecido el antígeno, y dispuesta para defender el organismo de un posible segundo ataque, justifica difícilmente el error de este arma cuando se vuelve en contra del organismo en los estados de alergia y anafilaxia.

Parece inadmisibile, por no ser coherente con su función, la hipotética fijación de los anticuerpos a las células—es decir, los anticuerpos “sésiles”—en que se basa la actual teoría de la anafilaxia. Razonamos esta aseveración nuestra del siguiente modo:

Puede discutirse que, en su origen, tales anticuerpos sean o anticuerpos circulantes anclados a los tejidos o anticuerpos que no vertieron nunca en sangre, esto es, retenidos en las células de origen. Ahora bien, algunos hechos (por ejemplo, la sensibilización pasiva homóloga) nos obligan a pensar exclusivamente en *anticuerpos circulantes anclados*. Es, pues, necesario dilucidar si esta tendencia a fijarse en un determinado tejido debe considerarse propiedad general de las seroglobulinas o particular de las globulinas con función de anticuerpo. A nuestro entender, el modo de efectuarse la sensibilización por vía pasiva por un suero homólogo excluye, por razones cuantitativas, que la fijación sea general para las seroglobulinas. Por tanto, la fijación—de existir—presupone la existencia, en la célula donde se verifique la fijación, de las estructuras del antígeno ajenas a la célula que, precisamente en cuanto ajenas, determinaron la especificidad del anticuerpo; en resumen, *tal fijación parece exigir como condición la conservación en los tejidos de tales estructuras ajenas*. Ahora bien, si admitimos tal conservación (es decir, tal propagación) de estructuras ajenas, parece muy posible—por otra parte—que pueda encontrarse una interpretación del estado anafiláctico menos artificiosa y más fecunda que la actual, y que no necesite recurrir a la hipótesis de los anticuerpos sésiles.

Para terminar con la anafilaxia (1) señalaremos que la atribución de la sensibilización a una multiplicación directa, intracelular, de estructuras del antígeno, limitando las funciones del anticuerpo a las puramente humorales, resolvería las objeciones que actualmente se levantan contra la identidad entre anticuerpos y seroglobulinas modificadas (identidad, por otra parte, con firme base experimental). Estas objeciones—los anticuerpos sésiles, la anafilaxia hereditaria, la persistencia de los anticuerpos, las alteraciones de los anticuerpos en el curso de la inmunización, la extinción temporal de los anticuerpos (2)—se dirigen, en realidad, contra las funciones y el origen de los anticuerpos, tal como aquí se impugnan, y quedan perfectamente resueltas si se admite una suerte de multiplicación directa de estructuras del antígeno.

---

(1) La teoría actual de la anafilaxia, que atribuye la iniciación de los fenómenos anafilácticos a una reacción antígeno-anticuerpo, conviene tanto con nuestra teoría de la inmunidad como con la vigente. Teniendo esto en cuenta, sin mengua del rigor de este libro, dejamos para un trabajo futuro el examen detallado de los fenómenos de anafilaxia desde nuestros puntos de vista generales.

(2) Estas objeciones se exponen ordenadamente por R. DOERR en *Immunitätsforschung*, vol I, *Antikörper* (1947), págs. 41 a 49.

## CAPÍTULO VI

### HECHOS QUE PARECEN OFRECER UNA IMAGEN DIRECTA DE LA MULTIPLICACION DEL ANTIGENO

En favor de la hipótesis de la reproducción del antígeno pueden también aducirse algunos hechos que parecen ofrecer una imagen directa de multiplicaciones de proteínas extrañas. Consideraremos, por ejemplo, los siguientes:

a) Los *virus*. Las partículas elementales de los virus más sencillos son, como es sabido, simples moléculas de nucleoproteínas. Aunque son especies químicas cristalizables, no sólo poseen la propiedad (que atribuimos a los antígenos en general) de multiplicarse en un huésped receptivo, sino la de infectar, es decir, la de pasar de huésped a huésped. En este sentido podríamos considerar estos virus más sencillos (virus fitopatógenos, bacteriófagos), como una suerte de antígenos infecciosos. (En la toxina botulínica, resistente a las proteasas y capaz de penetrar en el organismo por vía digestiva, tal vez quepa considerar una infecciosidad incipiente.) Consideramos que los virus, dotados también de carácter antigénico, ofrecen un ejemplo de multiplicación en el organismo de simples moléculas que hace verosímil nuestra teoría. (Deseamos anticipar, sin embargo, que — en nuestra opinión — la reproducción de los virus sencillos, y no digamos de los complejos, es un fenómeno análogo, pero distinto de la multiplicación de antígenos y no un caso particular de ésta.) Pero, además, creemos que el estudio de la inmunidad como multiplicación del antígeno (que ofrecería la posibilidad de estudiar los virus no sólo en relación con los gérmenes infecciosos, sino con las proteínas extrañas) ha de ofrecer

puntos de vista fecundos para profundizar en el conocimiento de estos seres, desde el punto de vista del origen, desarrollo, relación con genes, relación con tumores, etc.

b) Un ejemplo de una multiplicación intracelular indudable de una sustancia ajena a la célula, inducida por la presencia de mínimas cantidades de ella, es la transformación de los tipos de neumococo. En efecto, después de los fundamentales trabajos de F. GRIFFITH (1), que descubrió el fenómeno *in vivo*, y de DAWSON y SIA (2), que lo reprodujeron *in vitro*, los hechos bien establecidos por AVERY, MACLEOD y McCARTY (3) son los siguientes: de los neumococos S del tipo III puede aislarse un ácido desoxirribonucleico capaz de transformar, incluso añadido en concentraciones extraordinariamente reducidas (hasta de 1 : 600.000.000), la variante R descapsulada del tipo II en la variante S, poseedora de cápsula, del tipo III; de los neumococos II y IV han conseguido aislar sendos ácidos desoxirribonucleicos biológicamente activos, lo que habla en favor de la validez general para todos los neumococos de una función que, en un principio, sólo se atribuyó a los neumococos III; por último, ácido desoxirribonucleico no sólo se ha aislado de las formas S con cápsula, sino de las formas R, si bien el procedente de estas formas es incapaz de inducir la transformación.

Por nuestra parte, deseamos hacer notar que— a semejanza de cómo se enfocan los fenómenos por la inmunología vigente—este hecho no se considera sino estableciendo una relación puramente formal con la formación de las cápsulas específicas del neumococo; es decir, los autores se limitan a considerar tales ácidos desoxirribonucleicos como “inductores” de la transformación, pero descuidan totalmente la investigación del proceso por el que la entrada de mínimas cantidades de ácido desoxirribonucleico induce la transformación. Sin embargo, en este caso resulta evidente que lo que se impone como primera y evidente fase del proceso es la multiplicación de un ácido desoxirribonucleico en células que no lo poseen, inducida por la simple presencia.

---

(1) GRIFFITH, F. *J. Hyg Camb.*, 27, 113 (1928).

(2) DAWSON, M. H., y R. P. H. SIA, *J. exp Med.*, 54, 681 (1931), y SIA y DAWSON, *J. exp. Med.*, 54, 701 (1931).

(3) AVERY, O. T., C. M. MACLEOD y M. McCARTY, *J. exp. Med.*, 79, 137 (1944), y McCARTY y AVERY, *I. exp Med.*, 83, 89 y 97 (1946).

Esta es la verdadera significación de este fenómeno, sobre el que habremos de volver en páginas posteriores.

c) Los conejos inmunizados con tireoglobulina, hormona la más estudiada desde el punto de vista inmunológico, enferman, a los seis meses o más, de mixedema (hipofunción del tiroides). Hecho difícil de explicar por las teorías clásicas, ya que los conejos normales ni siquiera tienen tireoglobulina en sangre; LERMAN ha de interpretarlo por el acceso de los anticuerpos al tiroides para fijar, en los folículos o en las células mismas, la tireoglobulina normal (hecho, por lo demás, en contra de un postulado fundamental de la inmunología vigente). Creemos esta explicación muy poco verosímil. En nuestra opinión, no se trata sino de la suplantación de la tireoglobulina normal por una extraña, cuya inadaptación, cuyo mal aprovechamiento, se refleja en los anticuerpos (inmunización) y cuya multiplicación parásita termina fatigando el tiroides.

d) Si a monos del género Rhesus se les inyecta por vía subcutánea o intramuscular cerebro normal de conejo, se les desarrolla una *encefalitis* diseminada aguda (para conseguir tal efecto se requieren numerosas inyecciones de la sustancia extraña, distribuidas a lo largo de varios meses; si se añaden coadyuvantes, se reduce el número de inyecciones necesarias y el tiempo de latencia) (1). Nos parece más probable que las lesiones procedan de la multiplicación, en las células cerebrales del mono, de proteínas de encéfalo de conejo, que no sean debidas, como supone KABAT, a un anticuerpo originado en el mono por las inyecciones de proteínas extrañas y que se dirige contra las del cerebro propio. Por lo demás, en todo caso, según las hipótesis clásicas, los antígenos estimulan la formación de anticuerpos por lo que tienen de "extraño", y lo que tienen de "extraño" determina la especificidad del anticuerpo; dentro de esta concepción parece inexplic-

---

(1) RIVERS, T. M., y F. F. SCHWENTKER, *J. exp. Med.*, 61, 689 (1936), y FERRARO, A., y G. A. JARVIS, *Arch. Neur. e Psych.*, 43, 195 (1940).

cable que un anticuerpo producido por una sustancia extraña pueda reaccionar con otra del propio animal inmunizado. (Con muchas reservas sugerimos que tal vez esté en relación con el fenómeno descrito la causa de los raros casos de encefalitis subsiguientes a la vacunación antivariólica, si pudiera demostrarse que el efecto secundario se debiera no al virus mismo, sino a proteínas de encéfalo de una especie extraña, ya que el virus con que se vacuna suele cultivarse en cerebro de conejo.)

Parece, en cambio, fuera de duda que los anticuerpos inmunes provocan en muchos casos trastornos graves al ser administrados a animales de la especie de los dadores del antígeno; la literatura recoge bastantes ejemplos. Esto significa, ante todo, la facilidad del acceso de proteínas más o menos intactas al interior de variadas células, condición previa para poder reaccionar con el antígeno en el órgano antigénico y luego lesionado; lo que no es tan fácil de interpretar en muchos casos es cómo esta combinación antígeno-anticuerpo, en sí misma inerte, da lugar a fenómenos patológicos que requieren una incubación la veces de meses y que son consecuencia de una única inyección de unos mililitros del antisuero. Nos parecen, pues, dignos de considerarse, desde el punto de vista de la reproducción del antígeno, fenómenos como los provocados por JOANNOVIC (1909), que estudia con detenimiento DOERR (1). Dicho autor inmunizó conejos de más de dos años con una suspensión de hígado de gato. Recogió el suero de los conejos a los dos años y medio del tratamiento, y lo inyectó, a dosis de 5-10 ml., a gatos. En algunas pruebas murieron los gatos durante la inyección del antisuero; tres animales, sin embargo, sobrevivieron y se comportaron inmediatamente después y durante mucho tiempo como gatos sanos. Entre dos y cuatro meses después de la única inyección del antisuero los animales murieron espontáneamente, revelando su autopsia lesiones profundas y extensas del hígado que habían conducido a la desaparición de lóbulos hepáticos enteros.

e) La inyección de suero de una especie extraña (es decir, de proteínas antigénicas) puede dar lugar en sujetos receptivos, sin previa sensibilización, a la denominada *enfermedad del suero*, que ya autores antiguos relacionan por su sintomatología con un proceso infeccioso [C. v. PIRQUET y B. SCHIK (1905)]

---

(1) DOERR, R., *Immunitätsforschung*, vol. III, págs. 239-241.

f) La transmisión de estados de inmunidad de un sujeto a otro, si no se admite la multiplicación del antígeno y se le concede únicamente el efímero papel que le reservan las teorías clásicas de la inmunización, hay que atribuirle, como hoy se hace, al anticuerpo (inmunización pasiva). Sin embargo, hay casos, muy generales, en que contra todo prejuicio parece imponerse la transmisión por el antígeno. Nos referimos a las dermatitis de contacto (sensibilización específica de la piel), cuya transmisión parece implicar la multiplicación del antígeno.

La dermatitis de contacto no se puede transmitir humoralmente (por anticuerpo). Veamos cómo han conseguido transmitirla LANDSTEINER y CHASE (1): sensibilizan cobayos por la inyección intraperitoneal de antígeno complejo [estromas de cobayo + cloruro de pícrico + (como coadyuvante) bacilos tuberculosos muertos]; en estos cobayos sensibilizados, la inoculación de tuberculina o de bacilos tuberculosos muertos provoca exudados. Las células de tales exudados (granulocitos y macrófagos), que carecen de anticuerpos, transmiten, sin embargo, el mismo estado de dermatitis de contacto para el antígeno empleado. En cambio, los anticuerpos (de que abundan tales exudados cuando se provocan en el momento de máxima producción de anticuerpos) y el líquido en que sobrenadan resultan inactivos. Por otra parte, hemos de recordar que la modificación de la reactividad de la piel que tales células provocan no se limita al lugar de la inyección, sino que se extiende a toda la piel incluso cuando no se inyecta intravenosamente. Por otra parte, también se duda de la transmisibilidad pasiva de algunas alergias (enfermedad del suero, *drug-allergy*). Hay quien cree que estos estados se producen por un mecanismo distinto que las atopias (fiebre del heno) y anafilaxias experimentales ZINSSER, H. (2) y SHERWOOD, N. P. (3) y otros. DOERR estima, acertadamente, que es improbable la existencia de varios mecanismos distintos de sensibilización. Como parece indudable que los tipos de alergia citados en primer lugar se transmitan y desencadenen de modo que no concuerda con las explicaciones clásicas generales de la transmisión pasiva de los estados de sensibilización (por el anticuerpo) y del mecanismo desencadenante (reacción antígeno-anticuerpo), estas explicaciones generales pierden su certidumbre. Indudable-

---

(1) *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 49, 688 (1942)

(2) *Resistance to infection diseases*, Nueva York (1935).

(3) *Immunology*, St. Louis (1935)

mente esto refuerza nuestra concepción de que la modificación específica de estos estados es intracelular y provocada por la multiplicación previa, en la sensibilización, del antígeno.

El descubrimiento de la protección pasiva contra gérmenes y toxinas mediante sueros inmunes y la gran comodidad que los anticuerpos ofrecen para estudiar la especificidad de las reacciones inmunes parece que ha llevado a concepciones estrechas o erróneas, por polarizar de modo excesivo la atención de los inmunólogos (la inmunología suele designarse como serología). Esto es lo que tal vez sucede cuando explican la especificidad de las reacciones *in vivo* por los anticuerpos para luego deducir la existencia de anticuerpos por la observación de reacciones específicas. En una palabra: en ocasiones parece que, contra lo que demuestran hechos comprobados por la propia experimentación, los autores siguen admitiendo que los anticuerpos son el soporte único de la especificidad, cuando tal vez no sean más que el fruto de una reacción secundaria (y sólo producida en determinados casos) frente al proceso de la inmunización, específico también, primario y general: la multiplicación del antígeno.

PARTE SEGUNDA

INTERPRETACION DE LA MULTIPLICACION  
DEL ANTIGENO



## CAPÍTULO PRIMERO

### CONSIDERACIONES PREVIAS

Una vez reseñadas las razones que nos parece que apoyan la noción de una suerte de la multiplicación directa del antígeno, y antes de entrar en la interpretación de los fenómenos de inmunidad desde este punto de vista, expondremos cómo concebimos esta multiplicación y las conclusiones biológicas generales que de ella se derivan.

Como introducción a este tema deseamos subrayar que, a juicio nuestro, el estado de inmunidad no significa que el organismo inmunizado, a consecuencia del estímulo ejercido por la incorporación de un producto extraño y *una vez desaparecido éste*, quede en posesión de armas especiales (anticuerpos) dispuestos a repeler una segunda invasión. Opinamos que en tanto que dura el estado de inmunidad prosigue la multiplicación de estructuras de sustancias del germen invasor (de antígenos) y que, ante todo, señala, por consiguiente, una convivencia y coadaptación entre sustancias ajenas y sustancias del organismo invadido.

Creemos que sólo por una deformación teleológica cabe interpretar la inmunidad como la previsión por el organismo de futuros ataques. Resulta difícil concebir cómo determinados órganos, ante la presencia de indicios de un agresor, crean armas defensivas especiales para él y, sobre todo, cómo continúan fabricándolas permanentemente en ausencia del agresor apenas entrevisto. Pero aún parece más inexplicable que el prolongado "estado de alarma" se despierte por indicios de cualquier sustancia extraña, pero inerte e inocua (siempre que sea proteica), y sobre todo que tales armas de defensa resulten, en cambio, peligrosísimas para el organismo, unas veces con ocasión de incorporarse por segunda vez una cantidad de su antígeno, que sin ellas resultaría absolutamente inofensiva, y otras sin necesidad del nuevo estímulo (como parece que sucede en los fenómenos aducidos en los ejemplos *c*, *d* y *e* de las páginas 57 y 58.

En nuestro sentir, esta interpretación antropomórfica de los procesos de inmunidad, probablemente debida a que los primeros estados inmunes conocidos fueron los provocados por gérmenes patógenos, nos aparta de la realidad. Lejos de ser el estado de alarma provocado por una lucha que en sentido estricto no existe, es la consecuencia de la capacidad del organismo de adoptar, sin grave quebranto, sustancias procedentes de otros seres; esta capacidad se debe, indudablemente, a las semejanzas de los seres vivos en composición y en las reacciones físicoquímicas de sus procesos vitales y metabólicos. Lo anterior no significa, naturalmente, que los anticuerpos carezcan de efecto protector (que claramente demuestra la inmunización pasiva), sino que se conforman directamente por estructuras, multiplicadas, del antígeno y denotan, por tanto, la presencia efectiva de ellas. No son, pues, un arma de reserva (aunque puedan jugar este papel), sino sustancias cuyas procedencia y función son actuales. Su especificidad constituye la manifestación en la sangre de la reacción del organismo—concretamente, de las células productoras de seroglobulinas—ante la presencia continua de restos de estructuras multiplicadas en el organismo y mal adaptadas a la estructura o quimismo de éste.

## CAPÍTULO II

### LA MULTIPLICACION DE ESTRUCTURAS DEL ANTIGENO ES INTRACELULAR

No es necesario insistir sobre esta aseveración. Conviene en ella todos los hechos que señalan de modo indudable que en la inmunización no sólo se produce una modificación específica en la sangre (aparición de anticuerpos), sino también una alteración extrahumoral. Las diferencias entre la inmunización activa y pasiva demuestran que el fenómeno primario es el que tiene lugar en las células. Si, de acuerdo con nuestra opinión, el verdadero fenómeno primario es la multiplicación de estructuras del antígeno, este argumento fundamental apoya indudablemente que la multiplicación antigénica es intracelular.

Por lo demás, los hechos biológicos generales concuerdan, evidentemente, con esta opinión; ante todo, el origen celular de las mismas proteínas de la sangre. También indican, de modo indudable, que la multiplicación es intracelular, los fenómenos que parecen deberse a una multiplicación directa del antígeno y que se recogieron en páginas anteriores (recuérdese también, a este respecto, las exigencias para el cultivo de los virus). Por consiguiente, de admitirse la multiplicación del antígeno, parece fuera de discusión que ésta ha de tener lugar intracelularmente.

Si convenimos en que el antígeno se multiplica intracelularmente, la pregunta inmediata es en qué células se efectúa la multiplicación. Como la sangre tiene acceso a todas las células, en principio, todas pueden ser el campo de cada cultivo antigénico.

Además, consideramos lo más probable que la capacidad de servir de campo apropiado para que algún antígeno multiplique sus estructuras, sea una propiedad general de las células vivas, del mismo modo que proteínas procedentes de células extraordinariamente diversas go-

zan todas de capacidad antigénica; más adelante consideraremos esta afirmación provisional.

Nos parece lo más probable que, aunque moléculas del antígeno tengan posibilidad de acceso a todas las células, sólo alcancen a propagar sus estructuras en el tipo o tipos que les ofrezcan un medio interno análogo al del tipo de células de que procedan. Probablemente todas las proteínas son antígenos potenciales, aunque para multiplicarse requieren determinadas condiciones, no intrínsecas, sino que dependen de su relación con la célula huésped.

*A priori*, pensamos que el antígeno sólo alcanzará a extender sus estructuras en las células capaces de producir una sustancia proteica afín, que denominaremos homóloga; en opinión nuestra, la concurrencia entre antígenos (estudiada en las páginas 43 a 45) ofrece un claro reflejo de la concurrencia entre cada antígeno y su homólogo.

Pensamos que la diferenciación orgánica en el curso de la ontogénesis altera el medio intracelular de modo que no permite la interferencia libre de las proteínas terminadas entre células de distintos tejidos; es decir, que la diferenciación orgánica demuestra también que sólo determinadas células pueden multiplicar cada antígeno. En el mismo sentido hablan la selectividad de la concurrencia entre antígenos; los fenómenos *especiales* vinculados a la antigenicidad, y la mayor parte de los hechos aducidos como ejemplo de fenómenos que señalan directamente la multiplicación de un antígeno.

### CAPÍTULO III

## DEMOSTRACION DE LA EXISTENCIA EN EL ANIMAL INMUNIZADO DE UNA SUSTANCIA HOMOLOGA DEL ANTIGENO

Al intuir la multiplicación del antígeno consideramos desde el primer momento que el fenómeno se debería a la existencia en el animal inmunizado de una o varias sustancias afines al antígeno, sustancias cuya producción biológica desvía éste en el sentido de la propia multiplicación. Una revisión de los fenómenos de inmunidad descubre constantemente la existencia de tales sustancias homólogas que demuestran el parentesco biológico de los seres vivos que parece, en realidad, la causa profunda de los fenómenos de inmunidad.

1. Ante todo resulta evidente cuál es el *homólogo más probable de una proteína antigénica que procede de un animal superior*: la proteína del animal inmunizado funcionalmente homóloga del antígeno, proteína que, además, posee sin duda la misma ontogenia (seroalbúminas o hemoglobinas extrañas y propias, por ejemplo). En nuestra opinión, este concepto tiene fuerte base experimental y hablan en su favor: 1. Fenómenos del tipo de los *c* y *d* de la página 57, que parecen demostrar directamente una alteración provocada por el antígeno en el órgano del animal inmunizado homólogo del órgano de que procede el antígeno. 2. Los estudios sobre el parentesco filogénico de los animales enseñan que las proteínas antigénicas de especies muy próximas no actúan como antígenos; en nuestra opinión, esto demuestra que en la inmunización, de acuerdo con la hipótesis defendida, concurre la multiplicación de ambos homólogos, y que éstos, cuando se trata de especies muy emparentadas (hombre y monos antropoides, perro y

lobo, caballo y asno) se confunden, de modo que la sucesión—digámoslo así—del antígeno es aceptada como propia por el organismo inmunizado, sin que éste experimente ninguna reacción. En efecto, basta copular a dicha proteína, aparentemente inoperante, un determinante inmunoquímico para que su multiplicación se refleje en él (determinante que, por sí mismo, no hay que decir que carece de toda capacidad inmunizante); y 3. La concurrencia observada por DOERR entre seroalbúmina y seroglobulina equinas al inmunizar cobayos con tales antígenos refleja, en nuestra opinión, los equilibrios que se observan entre ambas proteínas en la sangre nativa; es decir, el hecho de que un aumento de globulina en sangre provoque un descenso compensador de seroalbúmina parece indicar que la producción natural de ambas es también concurrente en las células originales (parece descartada la transformación en la sangre de una proteína en la otra), en nuestra opinión, las dos concurrencias paralelas parecen demostrar, de modo indudable, que los dos procesos se verifican en la misma célula donde, además, como fundamento del proceso de inmunización cuando éste se produzca, concurrirán la producción de la seroalbúmina extraña y natural, por una parte, y, por otra, las de las globulinas correspondientes. (De pasada indicaremos que, en opinión nuestra, la concurrencia de los antígenos podrá aplicarse para descubrir la concurrencia entre sus homólogos y servir de este modo en ocasiones como auxiliar valioso en investigaciones fisiológicas)

2. Más difícil es descubrir los homólogos cuando se trata de *antígenos procedentes de seres vivos muy diversos de los animales inmunizados*; de los homólogos de antígenos bacterianos, por ejemplo. Pero también hay numerosos casos en que se conocen tales homologías, de los que recordaremos las siguientes:

a) Parece, por ejemplo, evidente la existencia de homólogos del antígeno de la sífilis. La reacción *in vitro* (de fijación de complemento, de floculación) entre el anticuerpo o reagina sifilítica (que puede aislarse de sus floculados con su antígeno y que está localizado en las globulinas  $\beta$  y  $\gamma$ ) y su antígeno, no sólo se observa utilizando el antígeno propiamente dicho—inicialmente se usaron extractos acuosos de hígado de fetos de heredosifilíticos, ricos en espiroquetas—, sino extractos de diversos órganos—como corazón de bovino, cobayo, etc.—, donde el antígeno se encuentra formando parte de una gran molécula

compleja, al liberarse de la cual adquiere la propiedad de combinarse con el anticuerpo sifilítico (1). M. C. PANGBORN señala que, como antígeno sifilítico, sirve una combinación de lecitina, colesantina y cardiolipina (así llama esta autora a un producto extraído del corazón y muy purificado), y que ninguno de los productos resulta activo sin los restantes (2). La cardiolipina es un polisacárido fosforilado y esterificado con ácidos grasos.

Por último, los sueros de hombres no sifilíticos pueden dar reacciones positivas.

No cabe duda de que estos hechos parecen demostrar que la sustancia homóloga del antígeno del espiroqueta está muy difundida (y también que, en ocasiones, se perturba su metabolismo y que su acceso permanente a la sangre, debido a dicha alteración, provoca la formación de anticuerpos naturales, conformados más o menos estrictamente al antígeno sifilítico).

b) Con lo anterior merecen relacionarse las observaciones de F. DURAN-REYNALS concernientes a unos "anticuerpos inespecíficos" de las gallinas adultas normales, cuyo suero reacciona con numerosas especies de bacterias y virus, y floclula con extractos de tejidos. Las floclulaciones no se observan sino a baja temperatura y se exaltan por la inmunización con antígenos específicos (bacterias, sueros de otras especies). Se relaciona este anticuerpo con el de la sífilis, ya que como él da la reacción de Wassermann y la de Kahn. Análogos resultados se han obtenido con los sueros de palomas y faisanes inmunizados, y (aunque con menos intensidad) con los de conejos.

Resulta notable que el efecto precipitante de tales sueros sobre extractos de tejidos se refuerce por la inmunización y que parezca incluso observarse que existe un paralelismo entre las curvas que representan las reacciones antígeno-anticuerpo específico y las de floclulación con los extractos de tejidos. También hay que señalar que el antígeno específico absorbe simultáneamente el anticuerpo específico y la globulina floclulante inespecífica. Todo lo anterior resulta altamente significativo para nosotros y en perfecta coherencia con la tesis anunciada.

c) La toxina diftérica, como demuestran los experimentos de SEEMÜLLER, reacciona, además de con su antitoxina, con hemaglutini-

---

(1) FURTH, J. y E. A. KABAT. *J. exp. Med.*, 74, 247 (1941).

(2) PANGBORN, M. C., *J. biol. Chem.*, 143, 247 (1942); *Chem. Abst.*, 43, 1321 (1949).

nas; la hemaglutinina, además de con su antígeno, reacciona con la toxina diftérica, el toxoide y el complejo toxina-antitoxina.

d) Se observan notables ejemplos de estas homologías entre numerosos hidratos de carbono bacterianos (1) y otros hidratos de carbono de los animales superiores. Recordaremos los siguientes hechos:

Los antisueros contra neumococos del tipo XIV aglutinan también los hematíes de los cuatro tipos humanos A, B, AB y O. El polisacárido del neumococo tipo XIV es muy semejante (no idéntico) a la sustancia A de los hematíes, aislada de la peptona comercial. Por otra parte, también existe parentesco entre la sustancia A de los hematíes humanos y el antígeno de Forssman.

La sustancia F de los neumococos del tipo I da lugar a antisueros que hemolizan los hematíes de oveja, aglutinan los neumococos del tipo de que proceden y precipitan con el antígeno correspondiente (la sustancia F) y con el antígeno C, específico de especie de los neumococos, que no difiere del F sino por un ácido graso que falta en el último nombrado.

Revelan parentesco inmunológico los productos de la hidrólisis parcial de la goma arábiga y los carbohidratos de los neumococos II y III.

Con el agar (hapteno) reaccionan sueros normales de caballo y de conejo.

El antígeno O del bacilo de la disentería de Shiga posee estructura semejante al antígeno de Forssman y origina sueros que, además de precipitar el antígeno y aglutinar la bacteria correspondiente, hemolizan los hematíes de carnero. El antígeno de Forssman, como es sabido, está muy difundido en todo el reino animal; se encuentra en diversos órganos de cobayo, caballo, gato, perro, gallina, algunos peces y en ciertas bacterias, y no lo poseen, en cambio, el conejo, rata, monos superiores y la mayor parte de los inferiores y muchas aves, peces y bacterias.

El suero de los enfermos del tifus exantemático aglutina los bacilos *Proteus* de la estirpe X; en cambio no lo hace el suero humano normal; existe, pues, una semejanza entre los antígenos de la bacteria citada y los de la *Rickettsia prowazki*. Lo mismo puede decirse del bacilo de Friedländer tipo B y del neumococo tipo II entre sí.

---

(1) Los hidratos de carbono requieren, en general, combinarse con proteínas para actuar como antígenos; la proteína, probablemente, es fundamental para la reproducción que logra extender a todo el antígeno (véase luego).

e) Argumento importante en favor del homólogo es la existencia de anticuerpos naturales, como, por ejemplo, la antitoxina diftérica natural del caballo, que aparecen en el suero de un animal sin que éste al parecer haya sufrido ningún contacto con el antígeno correspondiente. Cualquier disfunción de la proteína homóloga que la haga actuar como extraña explica (como luego veremos en las páginas 181 y siguientes) la aparición de tales anticuerpos.

f) Como expondremos en las páginas 188-190, según nuestra teoría general de la inmunidad, también se revelan como estructuras homólogas los isoaglutinógenos de un mismo sistema. A nuestro modo de ver, el descubrimiento de esta homología funcional ilumina profundamente la génesis—sin ello tan misteriosa—de las isoaglutininas.

g) Deseamos referirnos también a un fenómeno que, como hemos dicho al considerarlo, en la página 56, consiste, primariamente, en la multiplicación en una célula de una sustancia ajena a ella, multiplicación provocada en la célula por la presencia de dicha sustancia. Se trata de la transformación de los tipos de neumococo. Notemos que, en este caso, es indudable que los neumococos que han de transformarse poseen una sustancia propia homóloga de la ajena que provoca la transformación. En efecto, los neumococos R de un tipo dado, susceptibles de transformarse en neumococos S de otro tipo por la adición a sus cultivos de un ácido desoxirribonucleico aislado a partir de neumococos S de este segundo tipo, poseen también un ácido desoxirribonucleico. Es de notar que, por haberse considerado unilateralmente (y estáticamente) a los ácidos desoxirribonucleicos como “agentes de transformación” (sin prestar atención al proceso según el cual se verifique ésta), el descubrimiento de tales ácidos también en las formas R (formas que sufren la transformación, pero no la provocan) desorienta a los investigadores, que llegan a poner en duda que sean realmente los agentes buscados. (La objeción se resuelve, según DOERR, porque la combinación aislada de las formas R no actúa como agente transformador, propiedad que sólo se manifiesta en la sustancia aislada de las formas S, capsuladas.) En cambio, para nosotros resulta no sólo explicable, sino previsible, la existencia en las formas R de ácido desoxirribonucleico, como homólogo que explica y permite la acción de multiplicación del ácido desoxirribonucleico ajeno. Por otra parte, como veremos en los apartados siguientes, la noción de homología, claramente confirmada en este ejemplo, es lo que permite inducir la función normal de los ácidos desoxirribonucleicos, que es lo que realmente ha de poseer trascendencia biológica, y tanto más cuanto

que dicha función normal, con toda probabilidad, ha de ser igual a la desempeñada por los ácidos nucleicos en todas las células, ya que los ácidos nucleicos en combinación con proteínas son los componentes de los núcleos de toda célula.

Terminamos señalando lo estricto de la semejanza entre el ácido desoxirribonucleico ajeno y el homólogo propio, que es tal que hasta ahora no ha podido encontrarse la diferencia química entre las formas activas S e inactivas R del ácido desoxirribonucleico de los neumococos.

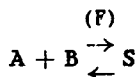
## CAPÍTULO IV

### INDUCCION DE LA AUTOMULTIPLICACION DEL HOMOLOGO A PARTIR DE LA MULTIPLICACION DEL ANTIGENO

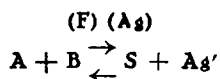
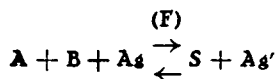
En definitiva, podemos resumir lo argumentado anteriormente en las conclusiones siguientes: 1, los antígenos multiplican sus estructuras en el interior de las células; 2, toda célula podrá multiplicar algunos antígenos, y 3, para que una célula ofrezca condiciones para la multiplicación de un antígeno determinado habrá de producir, naturalmente, una sustancia semejante al antígeno con la que éste concurra.

Admitido lo anterior, vamos a intentar inducir cuál sea la condición fundamental de la sustancia homóloga para que se efectúe la multiplicación antigénica. Consideremos, por vía de ejemplo, cuál resultaría ser esta condición si el proceso por el que se originara normalmente la sustancia propia con la que ha de concurrir la multiplicación de estructuras del antígeno fuera un proceso de síntesis química catalizada por enzimas.

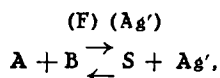
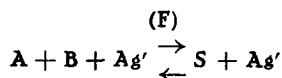
Supongamos, en un caso de máxima sencillez, que una determinada sustancia S se origina en el metabolismo normal por la reacción de otras dos A y B catalizada por el fermento F.



y que sobre esta reacción interfieren indicios de un antígeno *Ag*, originando una determinada cantidad de una forma del antígeno *Ag'* igual o distinta de *Ag*. Cabe suponer que sucede una de estas nuevas reacciones:



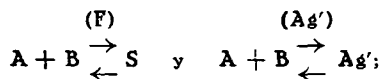
Ahora bien, en cualquiera de los dos casos la persistencia del fenómeno no puede explicarse más que siendo iguales  $A_g$  y  $A_{g'}$  (Preferimos la designación de  $A_{g'}$  para significar que la sustancia comenzará a actuar como antígeno probablemente después de haber sufrido una serie de efectos, y también que se alterará más o menos en el curso mismo de la multiplicación.) Es decir, lo que sucede puede corresponder a una de las dos ecuaciones:



quedando como única posibilidad para la multiplicación de  $A_{g'}$  la última. Es decir, *el antígeno parece actuar como catalizador de su propia producción* (lo que no es sino el enunciado en términos del ejemplo elegido de una automultiplicación provocada por la propia presencia).

Consideremos ahora cuál es, dentro de la reacción esquemática que hemos deducido única posible dentro del ejemplo, el papel de  $A_{g'}$  como catalizador.  $A_{g'}$  puede actuar como enzima concurrente de F o como enzima que suma sus efectos a los de F. Parece que las consecuencias sobre el metabolismo han de ser distintas en ambos casos.

Si  $A_{g'}$  es un enzima que concurre con F, coexistirán estas dos reacciones:



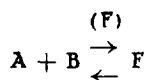
si suponemos que  $A_{g'}$  carece de aprovechamiento intracelular normal, aumentará rápidamente en concentración, y su formación por unidad de tiempo disminuirá paulatinamente hasta conformarse a la velocidad de su eliminación de las células. Por consiguiente, el metabolismo de A y de B perturbado al principio se restablecerá prácticamente al llegar a este punto, lo que debe suceder en breve tiempo.

Si  $Ag'$  es un enzima que actua trastornando los efectos de F, es decir, actuando sinérgicamente con F, inicialmente tendríamos

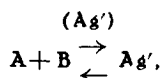


con un efecto, probablemente, más perturbador.

En nuestra opinión, si se consideran atentamente los hechos, hay que decidirse por la primera de las hipótesis; en efecto, es más verosímil, y está de acuerdo con la suposición previa del homólogo, que exista en otro ser vivo una sustancia  $Ag'$  semejante a la F, y que la suplante, concurriendo en una función suya, a que  $Ag'$  ejerza una función anómala. Para terminar, lo creeríamos tanto más si F catalizara su propia producción, es decir, si en el metabolismo normal se verificara:



y en el de la inmunización



en cuyo caso la condición para que una sustancia actuara como antígeno bajo los supuestos del ejemplo sería no sólo la existencia de una sustancia homóloga en el animal inmunizado, sino que esta sustancia se originara en el ser vivo en virtud del mismo proceso de autocatálisis.

Como veremos en el capítulo VI de esta Parte segunda, en la realidad, al parecer, la automultiplicación de la sustancia homóloga consiste en un proceso distinto de una síntesis orgánica catalizada por enzimas; pero cualquiera que sea la índole del proceso, el *hecho de la multiplicación del antígeno provocada por su sola presencia en el medio intracelular y la noción de sustancia homóloga implican la automultiplicación normal en dicho medio de la sustancia homóloga*. Esta conclusión puede enunciarse también de esta otra forma, tal vez más intuitiva: el antígeno se automultiplica en una célula apropiada del

animal inmunizado porque lo hacía del mismo modo en la célula de que procede.

En dicho Capítulo VI de esta Parte segunda—"Consideración crítica y significación de la automultiplicación general proteica"—se intenta precisar la índole de estos procesos de automultiplicación.

## CAPÍTULO V

### GENERALIZACIÓN A LA AUTOMULTIPLICACION DE TODAS LAS PROTEINAS

La multiplicación de los antígenos parece, pues, implicar la automultiplicación de las sustancias homólogas en los procesos intracelulares normales del huésped. En nuestra opinión, de ser cierta la hipótesis de la multiplicación del antígeno, esta aseveración sería una de las conclusiones fundamentales de la inmunología, de trascendencia imposible de prever, por lo que vamos a considerarla en forma somera exclusivamente a la luz de los hechos inmunológicos. (Prescindimos, pues, de las aclaraciones con respecto a estas multiplicaciones intracelulares que pudieran aportar fenómenos observados en investigaciones de bioquímica, fisiología, ontogenia, genética, et., que habría que reflexionar antes detenidamente.)

Ante todo hemos de preguntarnos qué generalidad posee esta propiedad característica de las proteínas; probablemente la poseen todas las proteínas de alguna complejidad y es exclusiva de estas sustancias.

La primera aseveración parece deducirse de la gran proporción de proteínas que pueden actuar como antígenos y de la posibilidad de demostrar en toda célula un número mayor o menor de antígenos proteicos; por lo demás, como luego discutiremos, del hecho de que una proteína no sea antigénica no puede tampoco deducirse que no se multiplique en células del huésped inmunizado (aunque la multiplicación no trascienda hasta formar anticuerpos), ni menos que originalmente no se haya desarrollado por el proceso de automultiplicación que ahora discutimos. La propiedad, probablemente, es exclusiva de las proteínas, ya que la inmensa mayoría de los antígenos son de naturaleza proteica. Fuera de las proteínas, no se conocen más antígenos completos (es decir, sustancias capaces de originar anticuerpos, según nuestra teoría, previa la automultiplicación) que rarísimos hidratos de carbono,

y en la inmunización por ellos debe implicarse una proteína del animal inmunizado. Y ello por cuatro razones: 1, por lo excepcional mismo que es el caso de los antígenos no proteicos; 2, porque estos hidratos de carbono que actúan como antígenos en algunas especies no logran inmunizar a otras, sino copulándolos previamente *in vitro* con proteínas; 3, porque pueden incorporarse a un antígeno proteico agrupaciones químicas muy diversas determinantes de la especificidad de los anticuerpos; 4, por la existencia en las especies receptoras de hidratos de carbono muy semejantes al antígeno.

Por ejemplo, el hidrato de carbono F del neumococo, uno de los raros polisacáridos que es antígeno completo, presenta esta propiedad para el hombre, pero en cambio no inmuniza al conejo ni al cobayo, si no se le copula previamente con una proteína; se debate la causa, teniendo interés para nuestro punto de vista la opinión que sostiene que el resultado positivo en el hombre se debe a que en el organismo humano existen sustancias de los neumococos—por ejemplo, la denominada C, específica de la especie bacteriana—. Análogo fenómeno se observa en los polisacáridos específicos de grupo de los hematíes humanos (haptenos para el conejo y cobayo, antígenos completos para los hombres en cuyos hematíes no se encuentre dicho hidrato de carbono); ahora bien, en nuestra opinión, la falta de tales hidratos de carbono en los hematíes de ciertos tipos humanos no significa que sean extraños a todo el organismo, ya que han dejado su huella en el isoanticuerpo correspondiente; como sucede siempre que existe un anticuerpo natural, parece favorecida la vía para la formación de anticuerpos inmunes semejantes (véase en la Parte tercera nuestra interpretación de este fenómeno). Tal vez el polisacárido antigénico adquiriera la función antigénica completa por copularse en el organismo con el anticuerpo natural homólogo, como algunos autores pretenden, aunque nos parece más probable que se combine con la proteína con que esté constituido el antígeno completo natural (el medio intracelular donde se produce el hidrato de carbono propio debe, indiscutiblemente, resultar favorable para combinar el hidrato de carbono extraño y reproducirlo. Posteriormente se da una interpretación más precisa de este fenómeno—véanse páginas 85 y 86—).

Lo anterior es lo que parece deducirse de los hechos de inmunidad. En las páginas 85 y 86 expondremos la condición profunda para que una sustancia pueda automultiplicarse.

## CAPÍTULO VI

### CONSIDERACION CRITICA Y SIGNIFICACION DE LA AUTOMULTIPLICACION GENERAL PROTEICA

Parece, pues, evidente que las nociones de la multiplicación de estructuras del antígeno cuando penetra en una célula conveniente y la existencia, como condición indispensable para dicha multiplicación, de una proteína homóloga en dicha célula, conducen a admitir que todas las proteínas se automultiplican. Ahora bien, ¿cómo cabe entender tal reproducción provocada por la propia presencia? Si se considera que el anabolismo proteico se verifica consumiendo material proteico, en nuestra opinión caben únicamente dos posibilidades: cada proteína multiplica continuamente sus estructuras a expensas de material proteico disuelto, de bajo peso molecular, o lo hace a expensas de proteínas ya terminadas.

En una primera impresión, la costumbre de considerar los procesos metabólicos como reacciones químicas, de síntesis y demolición, catalizadas en general por enzimas, nos lleva a la primera interpretación. Según ella, en el medio hídrico que constituye el interior de la célula existirían: *en estado de disolución verdadera*, una porción de materiales de índole proteica (procedentes de la demolición de las proteínas de la alimentación y de proteínas propias y de la síntesis de aminoácidos), y *en estado de dispersión coloidal*, moléculas de proteínas propias y extrañas homólogas de las anteriores que, a expensas del material proteico disuelto, originarían por autocatálisis nuevas moléculas iguales a ellas, concurriendo unas con otras. Esta producción, por autocatálisis, de las moléculas proteicas, evidentemente, habría de verse contrarrestada por una demolición catalizada por enzimas. Sin duda,

estos enzimas intracelulares se ajustarían menos estrictamente (específicamente) a las proteínas extrañas que a las propias, y, como consecuencia, en la demolición de las primeras quedarían restos (los determinantes inmunológicos) que verterían de la célula como residuos inaprovechables. Estos restos, cuya continuidad se garantizaría por la multiplicación proteica por autocatálisis, conformarían permanentemente los anticuerpos.

Esta interpretación parece que no concuerda con algunas características que hay que atribuir a dicha automultiplicación, y sufre de contradicciones interiores. En efecto, contra ella puede objetarse:

1.º Muchos fenómenos inmunológicos se producen, al parecer, con mucha mayor velocidad que la que cabría esperar de una síntesis de proteínas a partir de péptidos sencillos o de aminoácidos (Por ejemplo, si se administra parenteralmente a un cobayo  $10^{-12}$ , con respecto a su peso, de algunos antígenos, se reduce, al cabo de pocos minutos, a la tercera parte, el número de sus leucocitos circulantes; cabría también considerar a este respecto el efecto de la inyección desencadenante en el choque anafiláctico.) En este sentido, el proceso de automultiplicación del antígeno parece semejarse, más que a una biosíntesis propiamente dicha, a los efectos del cebamiento, por un cristal de una sustancia, de una disolución sobresaturada de ella o a fenómeno análogo. (En ocasiones la velocidad es tal que parece que su propagación no se detiene en los límites de la célula.)

2.º Repugna admitir que el equilibrio entre la cantidad de proteína terminada y la de material proteico demolido no se establezca por reacciones reversibles, y que haya que postular la compensación entre una síntesis orientada por autocatálisis con una demolición dirigida por determinados enzimas. (Por ejemplo, una exaltación de la demolición catalizada por los enzimas daría lugar a una reducción de la multiplicación proteica por autocatálisis, reducción que se sumaría a los efectos del aumento de la demolición, en lugar de contrarrestarlos.) Pero, además, como es indudable que existen proteasas intracelulares que catalizan la reacción en ambos sentidos (desdoblamiento y síntesis), estaríamos obligados a aceptar que las proteínas se producen por dos procesos diferentes: por la síntesis proteica catalizada por enzimas que ordinariamente se admite, paralela y opuesta a la demolición, y, simultáneamente, por la multiplicación autocatalítica postulada que, por otra parte, hay que suponer irreversible. Si fuera reversible, no se entien-

de cómo *en la demolición* lo que resta como inasimilable para la célula sean, precisamente, las porciones de la molécula de la proteína extraña por las que ésta difiere de la propia homóloga (determinantes inmunológicos del antígeno); la existencia de estos residuos (extraños a la célula, pero propios del antígeno) indican que la demolición está dirigida por algo distinto del antígeno mismo y propio, en cambio, de la célula (ya que descubre las diferencias entre las proteínas homólogas propia y extraña). En conclusión, la primera interpretación de la automultiplicación proteica obligaría a admitir que el organismo utiliza dos caminos para producir todas sus proteínas, lo que es poco verosímil: fuerza también a admitir una síntesis por autocatálisis irreversible difícil de armonizar con el mantenimiento del equilibrio proteico intracelular.

3.º Contra la multiplicación proteica por autocatálisis a partir del material proteico disuelto, también parece oponerse el hecho de que, en un medio intracelular adecuado para su reproducción, las proteínas —de ser cierta nuestra concepción— no sólo se multiplican, sino que pueden implicar en el proceso de su multiplicación a agrupaciones químicas que se hayan combinado con ellas previamente. (Así hay que interpretar, según nuestra hipótesis, los resultados obtenidos con antígenos artificiales preparados por la copulación de una proteína propia o extraña con sustancias químicas muy diversas, en sí no antigénicas, pero que al enlazarse en el antígeno complejo actúan como determinantes inmunoquímicos de éste—véase, a este respecto, el apartado 3. B) del Capítulo II de la Parte segunda—). Según ello, la capacidad de multiplicarse que ofrecen las proteínas no parece radicar en el interior de su molécula (es decir, no parece ser algo intrínseco de ellas que obedezca a una ley de desarrollo de la molécula misma), sino que, en apariencia, la molécula en todo su conjunto constituye el núcleo de la multiplicación, de modo que si se modifica una parte de ella, la modificación se transmite al multiplicarse. Este hecho, de que una pieza añadida artificialmente a la molécula proteica, se multiplique con ella, parece indicar que las condiciones de la multiplicación están dadas en el medio intracelular, tanto como en la molécula que se reproduce; en realidad, en su intercorrelación.

4.º Contra la hipótesis de que la multiplicación proteica que descubre la inmunología consista en una síntesis química autocatalítica, tal vez también quepa objetar la existencia, bien establecida, de determinantes químicamente distintos, pero inmunológicamente equivalentes. Claro que la investigación posterior habrá de determinar si su

equivalencia se debe a que la molécula proteica con ambos determinantes multiplique un mismo grupo común (que puede ser uno de ellos) o a que, aun multiplicándose intracelularmente en cada caso el determinante propio del antígeno, tales determinantes den lugar a anticuerpos comunes; la primera posibilidad parece, por lo menos, tan probable como la segunda, y tal vez sean verdaderas ambas. De ser ello así, en aquellos casos en que el antígeno al multiplicarse reproduzca, en lugar de su propio determinante, otro equivalente, tal vez lo que debe afirmarse es que lo que en realidad se multiplica es la disposición de los campos de fuerza que establecen los dos determinantes y que resulta común a ambos por la semejanza de sus estructuras químicas.

5.º También hay que objetar que la multiplicación proteica que nos descubren los fenómenos de inmunidad manifiestamente no se ofrece como una propiedad intrínseca de la molécula proteica, puesto que sólo se produce cuando tal molécula encuentra un medio intracelular al que se adapte de un modo muy estricto. (Esto parecen demostrarlo todos los hechos descubiertos por la investigación inmunológica interpretados desde nuestro punto de vista, hechos que han forzado la noción de proteína homóloga; no se encuentran determinantes químicos comunes en proteínas de distintos tejidos del mismo animal y sí, en cambio, determinantes comunes a proteínas homólogas de distintas especies animales; cabría, pues, definir un tejido como el conjunto de células que multiplican proteínas comunes.) Es decir, la multiplicación expresa una correlación entre medio y proteína; ahora bien, la multiplicación proteica concebida como una síntesis por autocatálisis, sobre todo considerando que es común el aporte proteico que todas las células reciben de la sangre, considera, por definición, la multiplicación como una propiedad de la molécula proteica, y hace caso omiso del papel fundamental del medio intracelular en la reproducción de la proteína que alberga.

De manera resumida, y prescindiendo, por un momento, de cómo se verifique la reproducción, precisamente para fijar ideas sobre las que concentrar la discusión sobre este problema, diremos que, según nuestro punto de vista, la inmunidad no refleja una propiedad particular de un tipo de proteínas (seroglobulinas- $\gamma$ ), ni una función especial

de una determinada célula (la productora de globulinas transformables en anticuerpos, por la influencia del antígeno sobre la síntesis de globulinas- $\gamma$ ), sino una función propia de todo antígeno, función que rebasa los fenómenos de inmunidad y que se ejerce no sólo en la inmunización (en el interior de la célula homóloga de la especie inmunizada), sino también, antes, en la célula propia de que procede. Es decir, la inmunidad no sólo descubre el destino del antígeno, sino su historia. Es inherente al antígeno, no al anticuerpo, y, por tanto, revela una propiedad de tanta generalidad como la de poseer función antigénica; en definitiva, una función común a todas las proteínas, que se cumple constantemente en toda célula.

Lo anterior establece una diferencia fundamental entre nuestra concepción de la inmunidad, por una parte, y, por la otra, la teoría habitual de la formación de los anticuerpos (en virtud del *ictus immunisatorius* ejercido por una mínima cantidad del antígeno en la célula productora de globulinas inmunes), así como la teoría de JORDAN, que los considera formados primeramente por el efecto catalítico del antígeno sobre seroglobulinas en la sangre y, secundariamente, por la multiplicación por autocatálisis, también en la sangre, de los anticuerpos primeramente formados.

Si intentamos precisar cómo se verifica la reproducción, las cinco objeciones hechas anteriormente señalan que la inmunidad no sólo descubre una propiedad común a todas las proteínas (lo que, por otra parte, concuerda profundamente con el preeminente papel de ellas como antígenos), sino, fundamentalmente, una característica de los medios intracelulares vivos. Señalemos, de pasada, que JORDAN, que de manera manifiesta hace radicar la inmunidad en una rara propiedad doble de las seroglobulinas (la de dar origen en la sangre por efecto catalítico de los antígenos a los anticuerpos correspondientes y la de multiplicarse "autocatalíticamente" también en la sangre), por considerar, implícitamente, que tal multiplicación autocatalítica es una propiedad intrínseca de la molécula de seroglobulina, no vacila en admitir que se verifica en medio humoral (lo que, por otra parte, desmienten los fenómenos de inmunidad). Pero si nosotros, después de inducir que la inmunidad refleja y es consecuencia de una propiedad común y exclusiva de los medios intracelulares, la hiciéramos consistir en una multiplicación autocatalítica, incurriríamos en contradicción, ya que admitir la multiplicación autocatalítica equivale a considerar el ámbito intracelular como un medio humoral, aún más; como un mero

medio nutritivo, y a prescindir de las posibilidades que la inmunidad parece brindar para descubrir esa característica de los sistemas vivientes.

Pasemos a considerar la automultiplicación proteica suponiendo que se verifica a expensas del material proteico intracelular ya terminado. Según esta hipótesis, la *síntesis* de las proteínas terminadas que integran el citoplasma coloidal se verifica exclusivamente a partir de material proteico demolido, en estado de disolución verdadera, por reacciones reversibles catalizadas por proteasas, adaptadas más o menos estrictamente a las estructuras propias de las proteínas específicas de dichas células; en cambio, la *multiplicación "autocatalítica"* de la proteína extraña se verifica exclusivamente a expensas de proteínas del citoplasma ya sintetizadas. Por consiguiente, la multiplicación *no* consiste en un aumento por autocatálisis de las proteínas terminadas a expensas de material proteico, de bajo peso molecular, disuelto (en concurrencia con un aumento paralelo por la misma vía de proteínas propias), *sino en la conformación de las proteínas propias preexistentes en el citoplasma (en estado coloidal) a la estructura de la proteína homóloga que penetra en dicho citoplasma*. Esta conformación, evidentemente, si tenemos en cuenta la noción de proteína homóloga básica de nuestro trabajo, ha de ser reversible, ya que las proteínas propias, tanto las preexistentes como las que continuamente van aflorando a él en virtud del proceso de síntesis, tenderán por su parte a conformar con arreglo a su estructura al citoplasma contaminado por la estructura extraña.

Las objeciones que privan de lógica interna a la otra alternativa (a la hipótesis de la multiplicación por autocatálisis a expensas de material proteico de bajo peso molecular) se salvan, en nuestra opinión, en esta hipótesis que parece corresponderse más estrechamente con la verdad. Según ella, existen dos procesos cuya interrelación consideraremos luego, y que evidentemente cumplen funciones distintas; *uno*, el de la síntesis y demolición de material proteico, catalizado por enzimas, tal como se le admite habitualmente; *otro*, el de la trascendencia de las formas estructurales que puedan aparecer en un punto cualquiera del citoplasma a través de su masa. Uno y otro proceso son reversibles.

En una célula que funcione sin sufrir ninguna perturbación exterior, se mantendrá un determinado equilibrio entre la cantidad de cito-

plasma coloidal que se forme a expensas de material proteico disuelto y la cantidad de citoplasma que, en el mismo tiempo, se escinda en porciones de bajo peso molecular. Cuando se incorpore al citoplasma una proteína extraña a la célula (o cuando se altere, por cualquier influencia, la estructura del citoplasma en uno de sus puntos), según la hipótesis, la nueva estructura tiende a conformar el citoplasma con arreglo a sí misma. Las consecuencias lógicas parecen ser: *primero*, colisiones entre las dos estructuras, debido a lo cual caerá en disolución mayor cantidad de citoplasma que normalmente (se producirá, pues, una deplección citoplasmática de la célula hasta que se compense por la síntesis enzimática de proteínas del citoplasma a partir del material proteico disuelto—síntesis que, naturalmente, estará exaltada—); a este trastorno del equilibrio proteico intracelular atribuimos la causa inicial de las perturbaciones del metabolismo proteico en la fiebre por enfermedad infecciosa; y *segundo*, que cuando caigan en disolución (se desintegren del citoplasma) las porciones en que difieren la proteína propia y la extraña, como no se han formado por síntesis en la célula, pueden no adaptarse o adaptarse difícilmente a los enzimas celulares que, por consiguiente, no alcanzan a reintegrarlos al plasma celular, ni a demolerlos en trozos asimilables por la célula (es decir, ni a encarrilarlos en el metabolismo normal de ésta). Según ello, tales trozos, de acuerdo con los hechos de inmunidad, han de ser estrictamente aquellos en que difieren la proteína extraña de la propia homóloga; se concentrarán en el medio intracelular y terminarán vertiendo de la célula como residuos inaprovechables para conformar por último los anticuerpos.

Para que una sustancia extraña pueda actuar como antígeno no sólo se requiere, pues, que posea agrupaciones químicas con estructura distinta a las del citoplasma homólogo, sino, como condición previa, no ya que penetre en la célula, sino que, una vez en ella, *tenga acceso al citoplasma*; es decir, *pueda integrarse en la fase coloidal* para trascender por ella su propia estructura en competencia con la coordinación de todo el citoplasma con respecto a las propias formas que tienden a establecer todas las moléculas preexistentes.

La integración en el citoplasma se concibe que puede verificarse de un modo doble: 1. La partícula extraña que penetró en la célula puede coordinarse *directamente* en la estructura del citoplasma; si esta posibilidad teórica es la que tiene lugar en la realidad, probablemente (teniendo en cuenta lo observado en los fenómenos de inmunidad) para que la integración se produzca será condición indispensable que

la partícula posea tamaño coloidal y que gran parte de la estructura de la partícula extraña se adapte a la del citoplasma para que constituya un todo con él. 2. La partícula extraña puede penetrar en la célula, poseyendo un tamaño menor, pero adquirir el coloidal e integrarse en el protoplasma por un previo aumento de tamaño efectuado por síntesis catalizada por los enzimas de la célula; para ello sería condición indispensable que el determinante de la especificidad del antígeno vaya acompañado de otra porción que sea substrato de los enzimas intracelulares (considérese que esto no contradice que cuando, en la demolición, quede aislado el determinante de la especificidad del antígeno, resulte inaprovechable, por síntesis ni demolición, para la célula y reste ya al margen del metabolismo de ésta); notemos, de pasada, que por este modo de integración se explica fácilmente el carácter antigénico que poseen algunos, raros, hidratos de carbono. No se puede de momento conocer por cuál de los dos modos se integran, en la realidad, las partículas ajenas en el citoplasma, o si, según los casos, juegan su papel uno u otro. Del estudio físicoquímico del citoplasma, orientado por la trascendencia del acontecer intracelular que creemos ver en los fenómenos de inmunidad, y, viceversa, de la interpretación más precisa de los fenómenos de inmunidad, teniendo en cuenta las leyes de los fenómenos físicoquímicos que se descubran en el citoplasma, puede esperarse la aclaración en breve de muchos extremos.

Esta segunda hipótesis, que consideramos más probable, aducida para interpretar la reproducción proteica (a expensas del material proteico preformado que constituye el citoplasma), destaca manifiestamente el papel fundamental que desempeña el medio intracelular en tal reproducción, y explica claramente la exigencia de un medio muy estrictamente adaptado a la molécula para que ésta pueda multiplicarse en él, es decir, para que pueda trascender por él su propia estructura.

Esta interpretación de la reproducción proteica, de ser cierta, descubre una característica fundamental del citoplasma: la de propagar por él la disposición que, por una u otra causa, adopte en cada punto su masa coloidal proteica. El citoplasma, según ella, posee, pues, una *coherencia* que permite que los campos de fuerza que condicionan las estructuras de cada uno de sus puntos puedan determinar la conformación de otros de ellos, según tales estructuras; posee, además, una *plasticidad* que permite que tales transformaciones se propaguen por su ámbito compitiendo unas con otras, sin destruir la coherencia. No deja de conferir cierto carácter apodíctico a nuestra teoría que, en

último término, no exija como hipótesis auxiliar sino atribuir al citoplasma unas características fisicoquímicas concretas que recuerdan, y en cierto modo explican, la general de los entes vivos: adaptarse continuamente a influencias del medio, trascendiendo las alteraciones sufridas a todo el ser, sin que se rompa la unidad ni la continuidad de éste.

Evidentemente, esta plasticidad y coherencia garantizan cierta permanencia, dentro de su continuo cambio, *de la fase como tal*, frente a estímulos del medio. Pero, por otra parte, si se considera un citoplasma aislado, dotado de estas dos propiedades, se adquiere la impresión de que habría de desnaturalizarse muy fácilmente. La creación en el curso del desarrollo ontogénico de proteínas muy diversas habla, indudablemente, de cambios estructurales irreversibles; pero nótese que se producen de tarde en tarde y no de modo fortuito, sino predeterminado; ¿cómo se verifica que el citoplasma vuelva constantemente a su estructura formal dominante, que conserva hasta sustituirla por una nueva (en la evolución ontogénica) o hasta la muerte de la célula?

A nuestro modo de ver, a este resultado cooperan dos factores: *uno*, la existencia de un patrón de sus estructuras, conservado fuera del citoplasma—por ejemplo, en los cromosomas—; según ello, el citoplasma (la fase coloidal) estará en relación formal con otra parte de las células sobre cuyas estructuras tenderá a conformar las propias; parte a la que, probablemente, la fase coloidal protege de la recepción de estímulos bruscos del medio (permitiéndole seguir una evolución propia) y que debe ser, además, menos plástica. En nuestra opinión, los virus, probablemente, aportan a la célula infectada su propio patrón, que garantiza que no se desnaturalicen; los virus, de ser ello cierto y poseer realmente una homología funcional con los cromosomas, pueden, pues, ayudar extraordinariamente a estudiar no sólo la relación formal (funcional) entre citoplasma y cromosoma, sino la genética entre uno y otro.

El *otro factor* que contribuye a mantener las estructuras propias de la fase coloidal se ha considerado ya; lo constituyen las proteasas que catalizan la síntesis y demolición de sus proteínas. Evidentemente, en toda competencia entre estructuras propias y extrañas que se disputen el citoplasma, las primeras encuentran el apoyo de un factor que puede resultar decisivo en favor de su predominio, ya que sigue aflorando a él por síntesis enzimática, mientras que las segundas, en cuanto llegan a desvincularse de todo material propio de la célula, se pierden para el citoplasma. Finalmente, los enzimas parecen estar vin-

culados genéticamente a la fase coloidal, de modo que cuanto ésta cambia pueden terminar conformándose a ella hasta adaptarse específicamente a la nueva estructura; dejando aparte el mantenimiento de la armonía entre substratos y enzimas durante el desarrollo ontogénico, al estudiar los estados de inmunidad consideraremos fenómenos que abogan en favor de esta suposición; en el mismo sentido hablan los *Abwehrfermente* descubiertos por ABDERHALDEN. Pensamos que la inmunología, si nuestra interpretación se acerca a la verdad, puede ayudar mucho a precisar no sólo el origen, sino la función y el concepto mismo de enzima.

Por último, hacemos observar que las dos interpretaciones de la autorreproducción proteica que hemos discutido conducen a dos concepciones del acontecer intracelular totalmente distintas; según la primera (síntesis por autocatálisis), la molécula proteica sería una suerte de ser vivo al que se extiende, por simple analogía, imposible de armonizar con los hechos, la capacidad intrínseca de autorreproducirse en un medio adecuado; en realidad, no consigue sino desplazar, con todo su misterio, la función de vivir de la célula a la molécula proteica. Afortunadamente, la segunda interpretación parece poseer más verdad interior y permite, pues, concebir la reproducción proteica como un fenómeno verosímil, cuyo conocimiento más profundo tal vez permita conocer los nexos causales (no analógicos) entre la molécula proteica y la célula.

## CAPÍTULO VII

### LA AUTOMULTIPLICACION PROTEICA EN EL PROCESO ONTOGENICO. RELACION ENTRE INMUNIDAD Y HERENCIA

En el apartado anterior hemos visto que la automultiplicación proteica inducida de los fenómenos de inmunidad conduce a concebir el citoplasma como un todo plástico y coherente, capaz de adoptar múltiples estructuras y de transmitir las por su ámbito, en relación formal (funcional) y genética con los cromosomas, por una parte, y con los enzimas, por otra.

Esta concepción del citoplasma parece señalar directamente su función en la ontogénesis y en la herencia biológica. Vamos a exponer nuestras primeras ideas acerca de esta función del citoplasma por una razón particular y otra general. Constituye el motivo particular el deseo de rasgar el velo que encubre la causa de los fenómenos de inmunidad natural, y, ante todo, de la herencia de isohemaglutinógenos e isohemaglutininas, fenómenos en los que la inmunología y la genética superponen, hoy sin mezclarlos, sus actuales campos de estudio; de ello se tratará en la parte tercera de esta comunicación. El motivo general es demostrar que la inmunidad, interpretada desde nuestro punto de vista, parece constituirse en base de la genética; es, pues, de esperar que, del mismo modo, pueda esclarecer otros campos biológicos y, de modo inmediato, que, recíprocamente, la consideración atenta de los hechos reunidos por la genética, interpretados desde nuestro punto de vista, ayuden a comprender mejor los procesos intracelulares y, como consecuencia, los fenómenos de inmunidad.

En nuestra opinión la genética y la inmunología se encuentran detenidas en una fase equivalente del desarrollo de una y otra rama biológica. En efecto, la genética vigente se ocupa en establecer correlaciones fenológicas entre genotipo y fenotipo (dicho más concretamente, entre factores internos de la célula germinal—genes—, que se sitúan en los cromosomas, y caracteres here-

dados cuya aparición dependa de los genotipos particulares de los antepasados); correlaciones de profundidad análoga a las puramente formales entre antígenos y anticuerpos que constituyen el objeto actual de la inmunología. Dicho de otro modo, la primera ciencia se ha limitado hasta hoy a observar, someter a cálculo estadístico y combinatorio y sistematizar las correlaciones entre la primera causa (los factores internos de la célula germinal) y un último y muy particular efecto del desarrollo del ser (los caracteres del fenotipo, modificables por hibridación); y, análogamente, hasta hoy la segunda ciencia casi se limita a establecer correlaciones entre los antígenos administrados parenteralmente y un efecto último y muy particular del estado de inmunidad: los anticuerpos específicos aparecidos como consecuencia de dicha administración (recuérdese que la inmunología suele designarse como serología).

No es éste el lugar para profundizar en las causas del extravío sin salida, de la inmunología y de la genética. Puede, sin embargo, opinarse que la limitación doble, paralela y simultánea que sufren ambas ramas (de evolución independiente) debe depender de una crisis de desarrollo o de una falta grave contra las leyes del pensamiento que alcance a muchas ramas biológicas. Repetimos que, en una y otra ciencia, la limitación es doble (o es doble la manifestación de una única limitación): se observa un cercenamiento del objeto que les corresponde naturalmente y una limitación de la profundidad con que, tanto una como otra, se proponen considerar el objeto limitado que se plantean.

Indiscutiblemente, el descubrimiento de las leyes mendelianas y de los fenómenos con ellas relacionados que ha recogido y sistematizado la genética ofrecen un primer punto de ataque para abordar el problema de la herencia. Pero, a nuestro parecer, la genética vigente aparenta desconocer su objeto final, que no puede ser sino trascender de las relaciones entre el genotipo y los caracteres del fenotipo modificables por hibridación (relaciones que constituyen su actual caudal de adquisiciones), cómo se heredan los caracteres, morfológicos y funcionales, generales (es decir, cómo se transmite la naturaleza entera del ser vivo), dicho de otro modo, descubrir cómo se verifica el proceso que transforma la célula germinal en el ser adulto de la especie correspondiente (es decir, descubrir las leyes de la ontogénesis). Por otra parte, el caudal de hechos, observados y sistematizados por la genética, dentro de su campo actual de investigación (el modo de heredarse los caracteres modificables por hibridación), parece ya lo suficientemente rico y variado para suponer, muy fundadamente, que se han recogido los casos significativos más importantes. Por consiguiente, el extender la experimentación más y más por el mismo campo tan trillado (aparte del interés práctico que pueda ofrecer algún caso concreto) parece trabajo baldío para el progreso real de la ciencia, ya que ésta debe considerarse, no como una colección de fenómenos aislados, sino como el sistema de leyes generales que los rigen. Lo mismo puede decirse del estado actual de la inmunología, cuyo progreso es también más "aparente" que real.

Terminamos este inciso con dos consideraciones: la primera, que lo estrecho del horizonte actual de la genética debe conducir a conceptos erróneos vigentes en esta ciencia (por ejemplo, parece equivocada la tendencia a objetivar en genes—en entes como inmutables y aislados—, lo que en su esencia constituye un proceso). La segunda consideración es la siguiente: los fenómenos de inmunidad, como los de genética, teniendo en cuenta la generalidad con que los

ofrecen los seres vivos y también su índole misma, parecen tan hondamente vinculados a la esencia de lo viviente, que deben poseer como raíz común el proceso mismo de la vida. El que una y otra rama biológica constituyan sendos compartimentos absolutamente estancos entre sí, nos parece un claro índice de la superficialidad de las concepciones de ambas. Ahora bien, la propiedad del citoplasma de trascender por su ámbito las estructuras que aparezcan en uno de sus puntos, propiedad que hemos inducido de los fenómenos de inmunidad y que, repetimos, revela al citoplasma en relación permanente con los cromosomas, parece brindarnos un puente entre la inmunología y la genética. Esperemos que en el futuro este puente, facilitando una mejor comprensión de los fenómenos de inmunidad por consideración de los de genética, y viceversa, nos provea de una suerte de visión binocular que nos permita un progreso "real" en el conocimiento de lo viviente; es decir, que transforme al fin en profundidad lo ganado en extensión en largos años por las dos ciencias, trabajando en completo olvido la una de la otra.

Si consideramos la célula germinal de un ser vivo cualquiera, resulta indudable que su desarrollo ulterior y todo su destino son la resultante de su naturaleza y de la influencia de su medio constante a lo largo de toda su vida. Una interpretación simplista de lo que en la página 87 del apartado anterior decimos con respecto a las relaciones entre el citoplasma y los cromosomas, podría conducirnos a radicar de modo exclusivo en los cromosomas la función activa de dirigir el desenvolvimiento de los caracteres heredados, de un modo fatal, predestinado y protegido de las influencias del medio por el citoplasma. La misma interpretación superficial reservaría al citoplasma la función de vivir (es decir, el intercambio sustancial y energético con el medio, la recepción de estímulos y la respuesta a ellos), pero limitaría, en cambio, a lo meramente pasivo (a ser conformado por los cromosomas) su papel en el desarrollo ontogénico y en la transmisión de los caracteres a los hijos.

Nada más lejos de nuestro pensamiento. Opinamos, por el contrario, que el citoplasma, concebido como un todo coherente y plástico y en relación con los cromosomas, descubre que una de sus funciones fundamentales (quizás, mejor dicho, que una manifestación fundamental de su funcionamiento) es su papel en el desarrollo del individuo y en la transmisión de los caracteres a la descendencia. Ya hemos dicho anteriormente que, probablemente, el citoplasma protege a los cromosomas de estímulos directos, bruscos, del medio y que, tanto por ello como por ser relativamente menos plásticos, los cromosomas pueden resistir las modificaciones estructurales que el medio imprima al citoplasma de modo esporádico, y, así, mantener las estructuras propias

de la célula, que terminan dominando de nuevo el citoplasma. Ahora bien, *este efecto del cromosoma sobre el citoplasma implica la posibilidad del efecto recíproco*; esto es, la posibilidad de la conformación del cromosoma por el citoplasma, cuando éste, por una influencia externa persistente, mantenga durante algún tiempo una estructura determinada "ajena" a la de los cromosomas. Pues bien, esta conformación de los cromosomas de cada célula por efecto persistente de su propio citoplasma (es decir, este papel activo del citoplasma en el desarrollo y en el mantenimiento de los caracteres del individuo) opinamos que no constituye un fenómeno circunstancial, sino que se está produciendo continuamente en el ser vivo pluricelular y explica dos importantes procesos que vamos a señalar a continuación:

1. En primer lugar, esta función del citoplasma nos parece que explica *la armonía que guardan entre sí los distintos órganos y tejidos del organismo, tanto en el curso del desarrollo ontogénico como durante la vida del ser adulto*. (De pasada subrayamos que, *a priori*, parece muy probable que el mantenimiento de la armonía en el organismo adulto haya de conseguirse mediante los mismos procesos que la sostienen durante la ontogénesis; enfocada así la cuestión, casi puede afirmarse no sólo que los fenómenos que estudia la inmunología y los que estudia la genética posean una raíz común, sino, aun más, que constituyen un objeto realmente único; de modo que cabría considerar la inmunología como una rama de la genética o viceversa, ya que la genética se ocupa—o debería ocuparse—en los procesos que dirigen la ontogénesis, y la inmunología, en el modo de reaccionar el organismo frente a influencias extrañas que perturben sus procesos más íntimos.)

No hemos podido someter a revisión crítica uno a uno todos los hechos comprobados de genética, como hemos efectuado con los de inmunidad; lo que sigue no posee, pues, otro valor que el de constituir una primera consideración de los fenómenos de ontogénesis desde la inmunología, en la que no se tienen en cuenta sino los hechos fundamentales y bien establecidos (y aun éstos sin gran seguridad crítica), y se enjuician las teorías vigentes expuestas del modo más esquemático.

Creemos bien comprobados e indiscutibles fenómenos como el del papel rector (o notable) de los cromosomas en la partición celular, la repartición exquisita de éstos entre las dos células hijas en la cariocinesis (repartición por las que se explican las leyes de MENDEL, a las que indudablemente, en la hibridación, obedece la distribución entre

la descendencia de los caracteres en que difieren los progenitores), la constancia de la dotación cromosómica en cada especie, etc.; todos estos hechos parecen demostrar que en la herencia (en la ontogénesis) juegan papeles distintos las dos partes de las células núcleo y citoplasma. Ahora bien, nos parece tan equivocado atribuir la herencia a una parte como a la otra, y pensamos que debe resultar de la interacción de ambas. Este pensamiento, que parece el más conforme con la lógica, concuerda con la interacción entre dos porciones de la célula (*una* en relación directa con el medio y *otra* más resguardada de las influencias externas y conformadora a su vez de la primera) a que nos ha llevado la consideración teórica de los fenómenos de inmunidad; y no cabe duda de que la designación de las dos porciones, o la elección del substrato sustancial más probable para ellas (citoplasma y cromosomas), procede de la genética. Sin embargo, nuestra interpretación de los fenómenos de inmunidad—que hacemos extensiva a los de ontogénesis—rechaza decididamente que en esta interacción el cromosoma sea algo inmutable (o sometido a una evolución inmutable) encargado de modelar y conservar un elemento, por lo contrario, plástico y viviente, en perpetuo cambio. Consideramos mucho más probable que ambas porciones “aunque los cromosomas sean una suerte de concreción interna del citoplasma, más perezosa y resguardada de los estímulos que éste) son igualmente vivientes, sujetas a cambios constantes y en continua interacción mutua en ambos sentidos.

Si no nos equivocamos, todas las teorías generales y particulares sobre la ontogénesis—incluyendo la que nosotros intentamos inducir de los hechos de inmunidad—pueden reducirse a tres concepciones generales, que en grandes rasgos son las siguientes: una *primera concepción* defiende que el futuro ser está *prediferenciado* ya en los cromosomas de la célula germinal; ya al efectuarse la primera partición, el lote heredado se distribuye en dos porciones, cada una de las cuales es recibida por una de las dos células resultantes, y así sucesivamente prosiguen la partición y la distribución, hasta llegar a las células del individuo ya terminado de desarrollar, todas las cuales han recibido su pequeña parte correspondiente del lote de herencia procedente del acervo de la célula germinal. Las *concepciones segunda y tercera* opinan que la dotación cromosómica de las células de un determinado ser es siempre la misma (más concretamente, las células hijas de cada partición son homogéneas), pero se va modificando de un tejido a otro y de una fase a otra de la ontogénesis por dos influencias posibles: por un proceso íntimo de los cromosomas predeterminado en la dotación

misma de la célula germinal (*segunda concepción*), o por reacción del citoplasma mismo de la célula—en cierto sentido, por efecto del medio en que está situada la célula, que actúa directamente sobre el citoplasma e indirectamente sobre los cromosomas—(*tercera concepción*).

La *primera concepción*, más o menos enmascarada, continúa, en buena parte, implicada en las opiniones vigentes y a ella hay que referir la noción de “gene” individualizado, localizado en un cromosoma y depositario de un determinado carácter del individuo. La creemos indefendible por varias razones: ante todo comete un grosero fraude intelectual, muy común en las ciencias biológicas, que consiste en aparentar la respuesta a un problema planteado, remitiéndolo, sin resolver, a lo infinitamente pequeño; en efecto, el lote de herencia que recibe cada célula germinal hija, siendo una ínfima fracción del lote de herencia de la célula germinal madre, posee la misma complicación que el de éste; de ser consecuentes con esta concepción habríamos de resucitar la vieja noción medieval de que un espermatozoide de Adán contenía no ya en potencia, sino de hecho, el embrión de toda la humanidad; ni que decir tiene que nuestros conocimientos actuales acerca de la naturaleza discreta de la materia nos prohíben esta fuga hacia lo infinitamente pequeño. (Esta dificultad se ha intentado soslayar admitiendo dos tipos de partición: uno da lugar a células iguales entre sí y a la célula madre para constituir el plasma germinal, del que se destaca una célula que se desarrolla por partición “complementaria” hasta constituir el soma, hermano, pues, en su conjunto de cada célula germinal que alberga; no consideramos necesario entrar en la crítica de esta hipótesis auxiliar.) La forma de producirse la partición celular, conservando la fórmula cromosómica, y el proceso ontogénico mismo, se oponen a esta concepción primera que repugna a nuestros conceptos filogénicos, de fuerte base experimental. Por último, se oponen a ella los hechos que se señalarán en la objeción 3 a la segunda concepción.

A la *concepción segunda* pueden hacerse las objeciones siguientes: 1. En su enunciado puro no parece sino una forma enmascarada de la concepción primera. 2. Falta puntualizar cómo en los cromosomas puede estar presente todo un desarrollo potencial tan complejo. 3. Está en contradicción con hechos como la reproducción vegetal por estaca, la regeneración de las mutilaciones de los animales inferiores (sobre todo de las extraviadas), la cicatrización y los injertos, la hibridación vegetativa, etc. 4. La concepción primera intenta explicar de modopuramente formalista la armonía del ser ya desarrollado, prescindiendo

do del proceso ontogénico, por la previa armonía equivalente de la dotación cromosómica de la célula germinal; ahora bien, la concepción segunda postula que la dotación cromosómica por sí sola determina la armonía del proceso mismo del desarrollo; es evidente que la partición de todas las células se produce en todo momento al conveniente ritmo relativo y cada fase del proceso de diferenciación ontogénica se cumple armoniosamente en todos los tejidos y órganos; según la segunda concepción, esto se debe únicamente a que la dotación cromosómica de cada célula, aunque perfectamente independiente de la de las demás, cumple sincrónicamente con ellas todo su proceso de multiplicación y de transformación por ser, todas, rigurosamente gemelas, de desarrollo rigurosamente complementario, y rigurosamente independientes de toda influencia. Esta hipótesis, ante todo, resulta ilógica porque es difícil admitir que los cromosomas en evolución, que se suponen actuando continuamente sobre el soma para conformarlo, puedan conservarse siempre libres, en cambio, de toda influencia recíproca de éste; pero, además, los hechos la contradicen abiertamente, ya que es evidente que existen influencias exteriores que retrasan o aceleran el desarrollo de todo el ser y que, por lo tanto, modifican el ritmo de los procesos que se cumplen en cada dotación cromosómica.

Por consiguiente, aun contando con que en la dotación cromosómica de toda célula germinal estén predeterminadas ciertas únicas posibilidades de desarrollo (lo que, por lo demás, parece fuera de dudas), es forzoso admitir la existencia de algo general y común a todas las células de un mismo tejido que imponga a todos los cromosomas de las diversas células un mismo ritmo en los procesos de partición y de transformación durante el desarrollo ontogénico.

Expondremos, como tercera concepción de la herencia, la que deducimos de las características del citoplasma a que llegamos en el apartado anterior. Antes de exponerla y de puntualizar cómo explica la armonía del desarrollo ontogénico y, simultáneamente, la conservación de la armonía del organismo adulto (objeto profundo de la inmunología), vamos a plantear el segundo aspecto del problema general de la genética para tenerlo también en cuenta en el desarrollo enunciado de nuestra interpretación de la herencia.

2. Toda solución al problema de la herencia debe también estar orientado y explicar la filogenia de las especies. Como, indudablemente,