

”LA QUIMICA DEL CANCER”

POR

OBDULIO FERNANDEZ

PROFESOR

Es un hecho bien conocido por todos que cuando se padecen en la niñez ciertas enfermedades infecciosas no se vuelven a padecer al menos en muchos años. El organismo ha quedado así inmune, se ha vacunado por el influjo de las toxinas producidas por el agente causante de la enfermedad, ha elaborado alguna sustancia que hace difícil la vida de ese germen.

También es un hecho vulgar la vacunación antivariólica: una pequeña cantidad de sustancia interpuesta en una escarificación practicada en la piel es suficiente para evitar la enfermedad. La mínima cantidad de materia que ha podido integrarse a la total del organismo es un antígeno, que al penetrar en el torrente circulatorio crea un anticuerpo en proporción no conocida, muy superior a la estoquiométrica, pero la suficiente para que se engendre un estado de inmunidad, es decir, de resistencia contra la viruela. Este tipo de inmunidad es mas breve que el anterior porque se recomienda la revacunación a los seis años.

Hoy se ha extendido la vacunación antitífica, cuyo fundamento es el que acabamos de exponer, pero de duración mas breve toda vía, su período de inmunidad, e igualmente con todas las vacuna-



ciones que crean estados de inmunidad tienen idéntico punto de partida; un antígeno productor de un anticuerpo.

¿Cómo el antígeno es capaz de producir un anticuerpo? Nuestro compatriota el Sr. Turró supuso que esa facultad del organismo radicaba en los fermentos defensivos, cuya misión era principalmente digestiva, transformadora, a la manera del jugo gástrico o del pancreático (1). No se olvide que el antígeno por antonomasia es un albuminoide, descomponible en los fragmentos que le integran, o sea en sus piezas fundamentales que son los aminoácidos. Mas nada se conseguiría si el organismo limitase su actividad a demoler lo que en él ingresó, porque entonces cada pieza suelta sufriría la acción de los agentes transformadores bioquímicos, los fermentos, y sería un trabajo superfluo a la finalidad inmunizante.

Claro es que en el sentido en que Turró interpreta la acción del fermento defensivo cabría la posibilidad de construir un nuevo albuminoide con las mismas piezas o con algunas menos de las que resultaron en la demolición del antígeno, quizá diez sean suficientes para formar el simplexo anticuerpo. Pero sería escaso el éxito si se lograra formar un isomero, es decir, otro cuerpo parecido al primitivo en el que las piezas integrantes estuviesen colocadas de otro modo, imaginad que un día asistis veinte personas a un banquete y se os coloca en un determinado orden, y a la semana siguiente las mismas personas os sentais a la mesa en otro orden: aquella disposición ha variado, porque varía sólo con que una persona cambie de sitio, pero ha variado muy poco; pues lo mismo le ocurre al antígeno en la tesis de Turró.

Ha de ocurrir en efecto un cambio pero ha de ser mas profundo. La vida que en lo anatómico, en lo externo, es completamente simétrica en lo interno es asimétrica. Entiéndase esta asimetría en el sentido que le dió Pasteur, en la manifestación óptica de las sustancias vitales que se revelan al polarímetro como dextrogiras o

(1) Los fermentos defensivos en la Inmunidad natural y adquirida.—1920.

como levogiras, casi siempre con esta última orientación, pero nunca como indiferentes ante el plano de la luz polarizada. Si alguna fuese indiferente es porque el observador se halla frente a un compuesto racémico, desdoblable por la vida misma en los dos factores que lo componen: el dextro y el levogiro. La asimetría óptica es el signo que pone la naturaleza a sus obras. Pues bien, en el orden de las combinaciones albuminoideas, la vida juega casi siempre con los que desvían el plano de la luz polarizada a la izquierda, y todos los mecanismos constructivos y todos los resortes destructores se hallan dispuestos para esa configuración estereoquímica. La vida lo ejecuta todo con tal precisión que no admite mecanismos intercambiables, cada uno cumple un fin determinado y solo aquel.

Si el cambio a efectuar en el antígeno o por obra de éste se hubiera circunscrito al de postura de uno o de varios de los aminoácidos componentes del antígeno, seguiría el simplexo sometido a las leyes inexorables de la defensa intraorgánica. Los fermentos defensivos acomodados a ese plan y a ese substratum, lo domolirían sin remedio y entonces la obra imaginada de la inmunidad se frustraría por los propios mecanismos peptolíticos que el organismo utiliza para desembarazarse de lo extraño.

Imagínese un momento que el cambio es más profundo, que afecta más que a la situación que en la molécula ocupe tal o cual aminoácido; ese cambio puede traducirse en el de una propiedad de uno o de varios de ellos, en la inversión del poder rotatorio de alguna de las piezas formadoras del mosaico del anticuerpo, o sea que una, dos o tres de ellas, en vez de ser levogiras se han hecho dextrogiras, y entonces esas piezas engarzadas en los extremos de la molécula del antígeno en virtud de esa ley de rigurosa especificidad que antes enuncié, en vista de esa admirable disposición de los mecanismos biológicos que hace que cada fermento no sirva más que para una reacción exclusivamente, principio que E. Fischer enunció diciendo que cada fermento es a la sustancia que ha de descomponer lo que la llave a la cerradura; entonces,

vuelvo a decir, esas meléculas mixtas de aminoácidos levo y dextrogiros, son inatacables por los agentes hidrolíticos con que cuenta el organismo. Las masas naturales sometidas a las acciones de esos fermentos dejan de ser naturales y escapan a la actividad de aquellos, mostrándose completamente indiferentes. Solo así concibo que pueda mantenerse un estado de inmunidad largo tiempo, tanto considerando los anticuerpos circulantes o como almacenados en la médula ósea o en el sistema retículo endotelial.

Se me objetará y no sin razón, que esta es una disquisición teórica, mientras no se aduzca la prueba experimental de la capacidad del organismo para convertir compuestos de determinado poder rotatorio en sus antípodas ópticos. Cuando publiqué estas opiniones en 1938 (1) no había pruebas directas precisas e indudables. Escribí entonces que los organismos animales no contienen como los vegetales l-xilosa, y en cambio existe en ellos la d-ribosa, constituyente de sus ácidos nucleínicos. En las glándulas mamarias se realiza el tránsito de glucosa a galactosa, aunque éste y otros relativos a los glúcidos de los ácidos condroitino-sulfúricos son menos demostrativos, y en realidad ninguno lo es, porque ni uno solo se ciñe a la inversión de un cuerpo levogiro en su enantiomorfo dextrogiro. Sin embargo no me avenía a abdicar de mis ideas no solo por convencimiento, sino también por un sentido profesional que voy a explicar. Para los sanitarios que me escuchan no es desconocido un fenómeno muy general en la aplicación de medicamentos estereoisoméricos, en la adrenalina por ejemplo, cuyo término levogiro es mucho más activo que el dextrogiro, y repasando la serie de enantiomorfos solo se encuentra algún caso que constituya una anomalía, el que el derecho sea más activo que el izquierdo, es el de la psicaina, alcaloide de la serie 'V' aunque no es alcaloide natural sino formado en la síntesis. Por eso sentía la persuasión íntima de que en el cambio de poder rotatorio de-

(1) Revista de Sanidad e Higiene pública, 1938. 13 289.

bía estar la clave de la síntesis biológica de los anticuerpos y he esperado pacientemente la prueba decisiva de los laboratorios que cuentan con grandes medios de trabajo y con hábiles manos.

En 1939, el Profesor de la Universidad de Utrech, Kögl, que había estudiado la influencia de las auxinas estereoisómeras en el crecimiento, tuvo la feliz ocurrencia de analizar los aminoácidos separados en la hidrólisis de diversos tumores cancerosos. Cual no sería su sorpresa al hallar entre los aminoácidos de referencia ácido glutámico en gran cantidad, valina, oxiprolina, lisina, etc., hasta diez y seis, pero predominando, no la forma óptica natural, la levogira, sino la antinatural, la dextrogira (1).

Ya tengo la prueba, aunque sea en un orden de fenómenos diferentes, porque subsiste su valor biológico para mi tesis, por cuanto el organismo en un momento dado puede realizar el tránsito de un aminoácido levogiro a uno dextrogiro. Y como Kögl sospechase el asombro que en el mundo científico iba a causar el anuncio de la producción y del aislamiento de formas ópticas de amino-ácidos antinaturales, buscó testimonios en qué apoyarse para hacer menos dura la posible crítica y dice «en el orden teórico Lettré ha sostenido la idea que me parece plausible, de que los anticuerpos puedan tener como grupo prostético un aminoácido dextrogiro». Esta idea que publicó Lettré en el *Zeit. f. Angewandte Chemie*, en 1937, es idéntica a la mía que publiqué en 1938, pero ni nuestras Revistas salían del país ni aquí recibíamos las auras exteriores. No estaba solo, pues, Kögl.

¿Cómo es posible la formación de esos amino-ácidos antinaturales? En la síntesis de las albúminas levogiras intervienen fermentos adecuados de carácter específico, las sinteasas, y en su desdoblamiento juegan papel otros, también específicos, las pectidasas, pero ni unos ni otros pueden salir de su radio de acción ni menos todavía trastocar una particularidad esencial de un compuesto biológico.

(1) O. Fernández. *Bioquímica del cancer*, 1942, pág. 54.

En el cáncer tratase siempre de un impulso original del propio organismo, en el que se sintetizan una o varias substancias, quizá en el hígado, laboratorio espléndido donde se realizan transformaciones portentosas de las materias biliares, durante las cuales se producen hormonas variados que influyen en la generación, vitaminas que cuidan de la conservación de la normalidad de los huesos por presidir el reparto de sales cálcicas, y finalmente pueden engendrar por mecanismos complicados un cancerígeno, substancia dotada de una cualidad especial, la de formar un fotóxido, cualidad supeditada a otra intrínseca de la molécula, la de ser fluorescente. Esa aptitud fotoquímica del cancerígeno que actúa de modo incesante sobre las células que componen tejidos y glándulas, puede tener como resultante cambiar su condición frente a la luz polarizada, actuando sobre uno o sobre varios de los aminoácidos formadores de sus albuminoides, y haciendo que el cuerpo que era levogiro se convierta en dextrogiro. Y entonces esas células anormales, formadas por productos antinaturales, sin fermentos que las disuelvan ni siquiera las desdoblen, y debilmente atacables por el ácido carcinómico que actúa como agente lítico, siguen reproduciéndose y creciendo de modo desordenado, hasta constituir un tejido cuya característica discrepa fundamentalmente de la del resto del organismo sobre el que se ha fijado una especie de colonia a medias parásita y a medias destructora.

Toda esa nueva organización se desenvuelve bajo un signo óptico diferente del normal, sobre el dextrogiro y para que pueda subsistir ha de laborar sus fermentos específicos apto sólo para aprovecharse de lo dextrogiro y no de lo levogiro. Y aquí comienza el problema del crecimiento de la colonia parásita poco hostilizada por el organismo que la sustenta. Mas no es asunto que debo tratar en este momento, ni mezclarle con el de la síntesis de anticuerpos más que en la medida de lo justo.

La inducción.—Visto de primera intención el problema de la producción de anticuerpos inducida por el antígeno, no parece

existir gran analogía con la actividad del cancerígeno, que por la circunstancia que sea convierte los amino-ácidos levogiros en dextrogiros. Además el cancerígeno biológico natural puede ser uno sólo, quizá el metil-colantreno o un colesterileno, ayudado por alimentación inadecuada, por insuficiencia vitamínica, por declinación hormonal, etc., pero los anticuerpos específicos son más numerosos.

Es evidente que en muchos casos se desconoce la naturaleza del antígeno, o más concretamente expresado, se ignora su actividad óptica: ¿quién asegura que el cuerpo inyectado en una vacunación sea siempre levogiro? ¿Cómo es posible comprobar grado por grado las metamorfosis de muchas sustancias producidas en una enfermedad? Hasta Kögl, el poder rotatorio no se había tomado en consideración en la medida conveniente y en muchas fermentaciones albuminoideas si se utiliza el polarímetro es para estudiar las primeras fases del desdoblamiento, pero casi nunca su empleo se generalizó porque no siempre fué accesible para el aislamiento de productos intermedios dotados de poder rotatorio. Y constantemente debió emplearse: ocurre aquí lo que en tantos otros sectores de la actividad humana. Cuando Piutti anunció el aislamiento de una esparraguina distinta de la natural, el propio Pasteur llevó el asunto a la Academia de Ciencias de París, (1) y desde entonces, hasta el momento en que Kögl, publicó en 1939 sus observaciones, el problema de la asimetría sólo le mantenía vivo un número poco considerable de sabios en todo el Mundo, y por eso cayó sobre el investigador de Utrech la nube de contradictores que indudablemente esperaba.

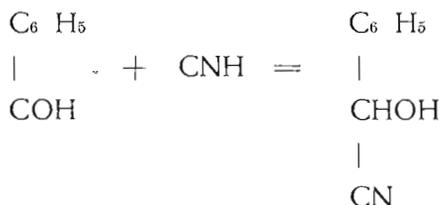
Aunque el antígeno completo sea un albuminoide, y a no dudarlo el germen atenuado por el procedimiento más conveniente en cada vacuna, estará constituido por albuminoides levogiros, pero no es improbable que en él haya algo de dextrogiro porque se

(1) M. Schöen.—Problèmes d'asymetrie dan les processus biochimiques. Página 27.

formó en un medio fuertemente dextrorrotatorio, en glucosa, y además no puede rechazarse el influjo constante de la inducción. Conocense desde las experiencias tan discutidas, de Erlemmeyer, cuerpos inactivos a la luz polarizada que se trocan en activos solo por fusión con cuerpos dotados de poder rotatorio y por tal causa es posible imaginar que si la inducción fué de tal cuantía que pudo convertir una sustancia inactiva en otra activa, es más fácil en el orden de las apreciaciones cualitativas cambiar el sentido de la rotación óptica, o sea convertir un cuerpo que desvíe a la derecha en otro que desvíe a la izquierda.

Que existen inducción y cambios ópticos, prescindiendo de las experiencias de Erlemmeyer, lo atestiguan varios hechos y alguno de orden puramente químico. Bredig y Fajans, observaron que el alcanfor procedente de la descomposición del ácido canfocarbónico tiene poder rotatorio contrario según que aquella se efectúe en presencia de quinina o de quinolina. Con el primer alcaloide, que es levogiro, el alcanfor resultante es dextrogiro, y con el segundo alcaloide, que es destrogiro, el alcanfor es levogiro. Aunque es lo contrario de lo que se esperaba, se percibe evidentemente el juego de las fuerzas asimétricas del alcaloide, sobre el ácido canfocarbónico. El antagonismo con lo que lógicamente debía esperarse tiene una explicación, con sólo considerar que el número de centros de asimetría del alcanfor y también de la quinina es grande y al perderse en el ácido canfocarbónico el CO_2 disminuye en un centro de asimetría, con lo cual el problema no es tan sencillo como en el de los compuestos que no poseen mas que un átomo de carbono asimétrico, o que estando integrados por varios sencillos, cada uno de estos posee sólo un centro de asimetría. El fenómeno de la inducción por obra de un agente activo se ha comprobado en las plantas que sintetizan cianhidriñas con aldehidos y ácido cianhídrico en presencia de un alcaloide. El cuerpo resultante ten-

drá el signo óptico del alcaloide que se emplea en la experiencia (1).



Y ya en la vida quiero registrar otro hecho que juzgo interesante: el pneumococo III produce no un anticuerpo sino un hapteno constituido por glucosa y ácido glucurónico, que es levogiro (α) $D = -30^\circ$ y las dos sustancias que le integran normalmente son dextrogiras. Obsérvase su franco poder levogiro, quizá por la coincidencia de que se forma en un ambiente levogiro en el que deben existir con la glucosa albuminoides adecuados a la vida del germen.

La inversión Walden.—El ensayo de hacer inteligible la síntesis de anticuerpos por inducción podría ser satisfactoria para el caso de un germen vivo o muerto de una vacuna que ha crecido en un caldo glucosado y para las toxinas por él elaboradas, pero no es igual para el microbio procedente del aire que penetra por las vías respiratorias y crea anticuerpos en la sangre. No es que lo juzgue rechazable por no creer en la capacidad del plasma sanguíneo para inducir cambios ópticos, no; es que puede haber algo más elegante que la inducción: la síntesis de Walden, en la que se invierten las posiciones de los radicales, preexistente y entrante, en torno del átomo de carbono asimétrico. A ella se prestan las diferen-

(1) O. Fernández.—La actividad óptica en las reacciones de precipitinas.—Anales de la Universidad de Madrid.—T. IV. F. II, 1935.

tes combinaciones ácidas del fósforo, que existen en el plasma y en los glóbulos sanguíneos y es la primera reacción en que pensé como probable para realizar el tránsito de un enantiomorfo en otro. Es cierto que el mecanismo inversivo de Walden limita un tanto la amplitud del problema, porque directamente todos los aminoácidos no forman compuestos estéreos con los ácidos fosfóricos. La limitación se circunscribe a los aminoácidos hidroxilados, tales como la serina, la oxiprolina, el ácido oxiglutámico, etcétera, número suficiente para crear un péptido dextrogiro inatacable por las cimasas, puesto que uno de ellos por lo menos no faltará en algún albuminoide.

Sin embargo un procedimiento no excluye al otro, porque el organismo adapta rápidamente todos sus mecanismos a la consecución de sus fines. Puede existir el acto de la inducción como he supuesto que puede haberle en la diferenciación de la hoja blastodérmica (1) y puede existir también el fenómeno de inversión Walden, colaborando los dos en la transformación de la masa insignificante de antígeno en la mayor y desproporcionada de anticuerpo que hace al hombre inmune contra la enfermedad infecciosa.

La inmunidad local.—Dije antes que había esperado pacientemente la prueba de que los anticuerpos podían constituirse en una cadena mixta de aminoácidos dextro y levogiros. Pero todavía no he apurado las consecuencias del descubrimiento de Kögl en lo que con anticuerpos se relaciona. Una de las principales consecuencias se refiere a los fracasos de los estudios de inmunidad en el cáncer, estudios que no han dejado de ser copiosos e interesantes. Es natural que todos esos trabajos anteriores a los de Kögl se practicaron con la pauta clásica en la inmunología y como conclusión Besredka deduce que no se logra la formación de anticuerpo por inyección de extractos cancerosos a diferentes animales; só-

(1) O. Fernández.—Bloquímica del cáncer.—1942, pág. 27.

lo se ha conseguido una inmunidad local como la que se logra con algunos gérmenes, como es el productor del carbunco, en el que coincide con las células cancerosas una particularidad cuyo interés se acrecienta en este caso. El bacilo del carbunco está cubierto por una vaina gelatinosa cuya estructura no se había conocido con exactitud hasta fecha reciente. En los productos de hidrólisis de esa cubierta, que más parecía hidrocarbonada que albuminoidea, se ha descubierto la existencia de ácido dextroglutámico. Ahora ya se ve cómo es lógico que no se formen anticuerpos cuando el tejido a inyectar o el antígeno son compuestos dextrogiros, cuya acción frente a sustancias de igual polaridad rotatoria es completamente nula a los efectos de sintetizar anticuerpos.