

TEORIA DE L'ANAFILAXIA EXPERIMENTAL

per

R. TURRÓ

P. GONZÁLEZ

En la tercera comunicació que en 1910 dirigírem a la *Société de Biologie* (París), al descriure el mecanisme de l'anafilaxia férem constar que són els mateixos processos que creen un estat d'immunitat els que posen a l'organisme en condicions d'*imminencia hipertòxica*.

Representant-nos la molècula biogènica com un cos emplaçat en l'espai o estereomètricament, cal distingir en ella el grupus creador de les grasses, el dels hidrats de carbó, el dels proteics, el del zimogen del qual es desprèn lo que anomenem alexina o complement, el del alcalòidic, etc. Aquesta concepció esquemàtica, coneguda amb el nom de cadenes laterals, per primera vegada imaginada per Pflüger, ens és absolutament indispensable actualment per a fer-nos càrrec de l'origen de les noves substancies que resulten d'una simple transposició molecular, d'un desdoblament, i de la munió de fets verament portentosa que ens posa de manifest el metabolisme nutritiu. Sempre que una substancia (antigen) determina un estat d'immunització, es creen per les cadenes laterals en el organisme lo que anomenem anticossos. Aquests anticossos tenen la propietat d'actuar amb gran energia

damunt l'antigen, o sigui damunt la materia primera que ha donat lloc a la seva formació per una reacció natural de la materia viva, digerint-la, si es tracta de materia insoluble en el medi intern, morfològica o no, o bé neutralitzant-les o descomponent-les, si es tracta de substàncies tòxiques. Així és com se reforcen les energies defensives del medi intern, se augmenta la potencia de les lisines, bacteriolisines i de tota mena de ferments dels quals no coneixem l'acció isolada i englobem sota el nom comú de proteolítics; així també és com el mig intern adquireix propietats antitòxiques que en bona part passen als sèrums que usa la terapèutica com a recursos curatius de moltes malalties. Mes tinguem en compte que aqueixos anticossos són per sí sols inactius; la seva activitat solament se mostra en presencia de lo que es desprèn de les cadenes zimòtiques, o sigui del complement, comportant-se d'una manera comparable a com se comporta la tripsina, de sí mateixa inactiva, damunt la materia proteica, mentre no treballi en presencia de la kinassa.

Un cop recordades aquestes idees fonamentals dels processos de la immunitat, nosaltres suposem que quan injectem al conill porquí una dosi molt petita de sèrum d'altri i diem que el sensibilitzem, en realitat no fem més que immunitzar-lo contra aquesta albúmina heterologa o estranya al seu propi cos. Immunitzar vol dir, senzillament, en aquest cas, augmentar les forces digestives de l'animal de manera que aquesta materia estranya es faci més fàcilment assimilable creant-se a l'efecte anticossos específics o propis per a atacar aquest sèrum, anticossos que solament són actius en presencia del complement, com havem dit. Mentre aquest nou estat se va creant en el sí de l'organisme, nosaltres creiem que de les cadenes alcalòidiques se desprèn un tòxic molt lentament i fàcilment atacable per les oxidases del mig intern; quan aquest estat

no es crea, o sigui, en condicions normals, també aqueix tòxic se elabora de la mateixa manera. Avui és conegut amb el nom de anafilotoxina. Nosaltres l'isolàrem en 1910 aplicant a la sang anafilactitzada els procediments que ideà molts anys enrera Armand Gautier per l'extracció de les leucomaïnes. Pels seus caràcters químics l'anafilotoxina, un cop isolada, se'ns presentà com un ver alcaloide segons férem constar en son degut temps. El mecanisme químic, del qual resulta la seva formació, és desconegut; mes la seva formació normal i constant en el sí de l'organisme avui es pot donar com demostrada pels experiments de Bordet que l'obté del sèrum nou o del sèrum procedent de un conill porquí no sensibilitzat al barrejar-lo amb una solució molt feble d'agar-agar; pels experiments de Wassermann que l'obté barrejant-lo amb kaolin i per les contreproves complementaries fetes per Mutterling. Lo que nosaltres anunciàrem com una simple hipòtesi en 1910, en 1913 quasi es pot donar com un fet demostrat.

Ara bé: immunitzat ja l'animal, si li injectem una forta dosi d'antigen per la vena iugular, es despendrà de les cadenes laterals corresponents una quantitat d'anticossos tant més alta quant més sigui el grau d'immunització de l'animal i una quantitat de complement equivalent que es fixarà sobre l'antigen; mes se despendrà a la vegada de les cadenes alcalòidiques una quantitat d'anafilotoxina tan gran i en tan poc temps que pot resultar mortal. Tots els fenòmens de l'anafilaxia es comporten de tal manera que semblen dependre solament del temps en què el desprendiment tingui lloc. Mentre que l'injecció d'un centímetre cúbic per la vena iugular determina una intoxicació mortal en el breu espai de dos o quatre minuts, la mateixa injecció feta per la pell, pel peritoneu o pel recte no la determina així; aparentment no intoxica, però el tòxic se fa de la mateixa manera, encar que més lentament, i

com les oxidases, a què és tan sensible, el van destruir a mida que es va fent, d'aquí ve que ni s'acumuli ni faci efectes mortals.

Nosaltres diem que aquest organisme està sensibilitzat, puix no tolera ara una dosi de sèrum que abans tolerava perfectament, i si bé ho mirem el que està és immunitzat, i és aquesta immunitat mateixa la que l'ha posat en condicions d'*imminència hipertòxica* sols perquè en presència de l'antigen la molècula ha cedit els anticossos, ha cedit el complement i ha cedit també *allò que fa l'anafilotoxina*. La prova de que aquest últim desprendiment se realitza de la mateixa manera quan se espaia en més llarg temps, és que, injectant l'antigen per la via rectal, peritoneal o subcutània, com ja no està com abans *allò que fa l'anafilotoxina*, la injecció per la vena iugular de la dosi abans mortal ja no mata; mes si deixem reposar l'animal unes quantes hores, o sigui el temps que necessita perquè es reconstrueixi anabòlicament el que s'ha gastat catabòlicament, torna a ésser mortal la injecció de l'antigen que semblava inofensiva. Amb tot el qual se veu que l'anafilaxia és un fenomen intercorrent del procés de la immunitat; mentre aquesta es reforça per la nova injecció, aquella segueix inalterable no creant-se ni més ni menys tòxic del que normalment se elabora. Lo que en diem, doncs, sensibilització no és tal sensibilització: és solament una immunització del biogen que ha alçat el seu potencial digestiu respecte d'un antigen donat; lo que en diem antianafilaxia no és un estat comparable al de la vacunació, sinó un estat temporal d'exhauriment capaç de regenerar-se amb facilitat i quedar com abans.

Amb el nom d'anafilaxia inversa descriguérem en 1911 l'anafilaxia que es presenta quan se injecta la sang de l'animal sensibilitzat a l'animal que ha sumministrat l'anti-

gen. Sembla natural que en l'anafilaxia directa amb el desprendiment dels anticossos i del complement sobre l'antigen se desprengui també *lo que fa el tòxic*; mes, com se explica que així succeeixi també quan injectem la sang de l'animal sensibilitzat?

Tinguem en compte que amb la injecció d'aquesta sang posem l'animal en condicions de proteolitzar el sèrum en millors condicions que abans perquè amb la gran quantitat d'anticossos que li injectem li conferim temporalment un grau donat de immunitat passiva; però com que aquests anticossos sols obren en presència del complement, d'això resulta un major desprendiment de complement i amb ell basta també perquè de les cadenes laterals alcalòidiques *o d'allò que fa el tòxic* es desprengui una quantitat de tòxic mortal. Inclina a creure-ho el fet de què, així com en l'anafilaxia directa n'hi ha prou amb un c. c. d'antigen per provocar-la, en la inversa en necessitem, si més no, 2,50, com si necessitessim augmentar els anticossos degudament perquè aqueix desprendiment esdevingui.

La veritat del fet és que existeix sempre entre'ls anticossos, el complement i l'antigen una llei de proporció tan exacta, tan precisa que maravella i que atenent-nos a la mateixa no ens apar violent que la sola presència dels anticossos de l'animal sensibilitzat en el sí del que ha sumministrat l'antigen, determini el desprendiment tòxic que comprovem en l'anafilaxia inversa. Malgrat ésser aquesta una veritat generalment reconeguda, nosaltres hem emprès d'una manera sistemàtica l'estudi d'aquestes proporcions tenint sempre en compte el temps de fixació del complement *damunt* l'antigen en l'hemolisi i això ens ha permès posar de manifest en certa manera *in vitro* els fenòmens íntims que deuen tenir lloc en el sí de l'organisme en el desprendiment del tòxic anifalactitzant; n'hi ha prou per això amb fer extensiu a les cadenes laterals

alcalòidiques lo mateix que se'ns mostra en la hemolisi *in vitro*.

Per a provar que EN IGUALTAT DE CONDICIONS LA QUANTITAT DE COMPLEMENT ABSORVIDA PER UNA BARREJA SENSIBILITZADA ES PROPORCIONAL A LA QUANTITAT D'ANTIGEN, prenem una solució de sèrum hemolític al qual incorporem diferents quantitats d'antigen; passats pocs minuts s'hi junta una quantitat invariable de glòbuls sensibilitzats.

Per a la lectura dels quadres demostratius, tingui's en compte les següents abreviatures: Antigen globular=A. G.; Hemolisina=H.; Complement=C.; Sistema hemolític=S. H.; Hemolisi en minuts=H.'

EXPERIMENT I

5 MINUTS DE CONTACTE				
A. G.	H.	C.	S. H.	H.'
0'25	0'01	0'2	5 %	2
1 %	0'01	0'2	5 %	2
5 %	0'01	0'2	5 %	2
10 %	0'01	0'2	5 %	2
Testimoni	0'01	0'2	5 %	2

EXPERIMENT II

30 MINUTS DE CONTACTE				
A. G.	H.	C.	S. H.	H.'
0'25	0'01	0'2	5 %	1
1 %	0'01	0'2	5 %	1
5 %	0'01	0'2	5 %	2
10 %	0'01	0'2	5 %	3
Testimoni	0'01	0'0	5 %	1

EXPERIMENT III

15 MINUTS DE CONTACTE

A. G.	H.	C.	S. H.	H.'
0'25	0'01	0'2	5 %	1
1 %	0'01	0'2	5 %	2
5 %	0'01	0'2	5 %	3
10 %	0'01	0'2	5 %	4
Testimoni	0'01	0'2	5 %	1

De la lectura d'aquests quadres se desprèn que el temps de contacte és breu en el primer experiment, mentre que en el segon i en el tercer se accentúa en proporció amb la quantitat d'antígen.

La hemolisi és més ràpida quan se rebaixa a la meitat la quantitat de complement.

EXPERIMENT IV

40 MINUTS DE CONTACTE

A. G.	H.	C.	S. H.	H.'
0'25	0'01	0'1	5 %	2
1 %	0'01	0'1	5 %	3
5 %	0'01	0'1	5 %	10
10 %	0'01	0'1	5 %	quasi total
Testimoni	0'01	0'1	5 %	1'50

EXPERIMENT V

55 MINUTS DE CONTACTE				
A. G.	H.	C.	S. H.	H.'
0'25	0'01	0'1	5 %	2'50
1 %	0'01	0'1	5 %	4
5 %	0'01	0'1	5 %	26
10 %	0'01	0'1	5 %	no hi ha hemolisi
Testimoni	0'01	0'1	5 %	1'50

De l'experiment V se desprèn clarament que la quantitat de complement absorvida correspòn a altra quantitat d'antigen sempre igual: compari's el tubus n.º 3, que és vint vegades més concentrat que el tubus n.º 1, per a comprovar que la hemolisi s'efectúa en 26 minuts, mentre aquest últim porta sols un retràs de un minut respecte del testimoni.

EL TEMPS INVERTIT EN LA FIXACIÓ DEL COMPLEMENT SOBRE UN SISTEMA SENSIBILITZAT ESTÀ EN RAÓ INVERSA DE LA QUANTITAT DEL PRIMER.

Per a la demostració utilitzem un sistema sensibilitzat glòbuls de moltó i sèrum antiglobular. Complement=C.; Glòbuls sensibilitzats=G. S.; Hemolisi en minuts=H.'

EXPERIMENT I

C.	G. S.	H.'
0'10	5 %	2
0'05	5 %	3
0'033	5 %	4
0'02	5 %	6

EXPERIMENT II

C.	G. S.	H.'
0'10		
0'05	5 % 0'01	2
0'025	5 % 0'01	3'45
0'0125	5 % 0'01	7
0'00625	5 % 0'01	Hemolisi parcial
0'003125	5 % 0'01	Hemolisi nul·la

D'aquests experiments se desprèn que si les cadenes laterals alcalòidiques se comporten de la mateixa manera que les zimògenes i les que presideixen a la elaboració dels anticossos, basta el factor temps per a explicar la intoxicació anafilàctica; una mateixa quantitat de verí formada en un temps llarg no la determinarà per la facilitat amb què és oxidat, fenomen descobert per nosaltres i comprovat després per altres, tot regoneixent-nos la prioritat; mentre que si aquesta mateixa quantitat és despresa o desdoblada en un temps més curt determinarà un ràpid enverinament.

A l'acabar aquesta comunicació hem de fer constar que dels estats que avui per avui se descriuen amb el nom *d'estats anafilàctics*, consecutius a la proteolisi desintegradora de la molècula albuminoide antigènica, res prejudgem respecte si ho són realment o no ho són. Nosaltres, en aqueix treball, com en tots els anteriors que portem fets sobre aquesta qüestió, ens referim sempre a l'anafilaxia clàssica i no an aquesta nova anafilaxia, si ho és, de què avui se parla.

Laboratori Bacteriològic Municipal.