

Historia

Ehrlich y el concepto de “bala mágica”

A. Calvo

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

A finales del siglo XIX, con las guerras, la peste blanca (tuberculosis), las epidemias de cólera y otras con una altísima mortalidad, la sociedad está dividida entre los que esperan el fin del mundo y los que esperan una panacea o remedio absoluto. Esto les llevaba a la búsqueda de los remedios conocidos en el campo de la inmunología: un anticuerpo eficaz que desarrollara y potenciara las defensas del huésped.

Gracias a la aportación de investigadores como Pasteur y Koch, que demostraron la teoría de los gérmenes como causantes de las enfermedades, cada una por uno específico, surge la figura del bacteriólogo alemán Paul Ehrlich, que desarrolló el campo de las tinciones hasta lo que más tarde va ser el “mundo de la quimioterapia” con la aparición de nuevos antibióticos como las sulfamidas y la penicilina.

Ehrlich nació en marzo de 1854 en Silesia (Alemania). Recibió la mayor parte de su educación en la Universidad de Breslau, donde le fascinaron las propiedades de las tinciones, y después en la de Estrasburgo. Fue estimulado en el estudio de las relaciones entre los compuestos químicos y las células humanas por Weigert, famoso patólogo alemán, primo de su madre, que introdujo las técnicas de tinción con anilina, producto muy importante en la industria alemana de aquel tiempo.

Dotado de un gran entusiasmo, con actitudes juveniles y una imaginación fantástica, fue capaz de mostrar con sus primeros experimentos cómo determinados tintes pueden

ayudar en la identificación de las células y la definición de su fina estructura. No cabe duda de que, hasta el final de su vida, la mayor alegría de este hombre residía en contemplar los más brillantes colorantes y en prepararlos él mismo.

Aunque la opinión general de sus profesores era la de “mal estudiante”, terminó aprobando sus exámenes y completó sus estudios en la Universidad de Leipzig, graduándose en 1878 a la edad de 24 años, y donde se doctoró con una tesis sobre la teoría y práctica de la tinción histológica. Más adelante dirigió el Hospital de la Caridad en Berlín, y allí tuvo la oportunidad de continuar sus experimentos e innovar con diferentes tinciones biológicas.

En sus primeras investigaciones tomó azul de metileno, su colorante favorito, y depositó un poco en la vena auricular de un conejo. Observó cómo se extendía la coloración azul por todo el cuerpo del animal hasta que de pronto, misteriosamente, tenía una especial apetencia por las células ganglionares del conejo. Descubrió un colorante que se fijaba de forma selectiva tan sólo en un tejido de los muchos que tiene el organismo de un animal, por lo que llegó a pensar que debía haber algún colorante que se fijase selectivamente a los microorganismos patógenos, tiñéndolos y destruyéndolos, sin dañar los tejidos humanos. A partir de este momento comienza la búsqueda del remedio para destruir el agente etiológico de las enfermedades sin afectar al huésped, la búsqueda de la *Magischen Kugel*, producto con toxicidad selectiva para los microorganismos.

A partir de este hallazgo, Ehrlich definió las siguientes condiciones que debería reunir una "bala mágica": poseer acción antimicrobiana, ser activa sobre los microorganismos a baja concentración y presentar mínima toxicidad para el huésped, y por tanto un alto índice terapéutico, así como no permitir el desarrollo de resistencias.

En 1890, Ehrlich se fue a trabajar con Koch al instituto que éste dirigía en Berlín, donde estableció algunos de los fundamentos iniciales de la inmunidad y la quimioterapia. Ehrlich vertía continuamente sobre Koch torrentes de cifras y experimentos para indicarle sus progresos: "Puedo trazar una curva que refleje el incremento de la inmunidad en los ratones; es un experimento tan exacto como cualquier otro experimento físico". Estaba dispuesto a dibujar los gráficos de sus teorías en cualquier lugar, como el suelo del laboratorio, su propia pechera o la de sus colegas que no podían escapar. Al mismo tiempo, era el científico más exacto del mundo en sus experimentos, y esa exactitud le ayudó a fabricar la "bala mágica". Proseguía sin parar con sus experimentos y trabajos, buscando la exactitud. Insistía en que debe haber leyes matemáticas que rijan el modo de actuar de los venenos, vacunas y antitoxinas. Tal era su imaginación, que inventaba nuevas leyes para explicar los fracasos que iban surgiendo en sus experimentos.

En aquella época, Ehrlich desarrolló su famosa teoría de la inmunidad de la cadena lateral, que establecía la base química para la especificidad de la respuesta inmunitaria. Sostuvo que las células presentaban en su superficie cadenas laterales (moléculas receptoras específicas), que sólo se unen a determinados grupos químicos de las toxinas, y algunas de las cuales son liberadas a la sangre en forma de antitoxinas circulantes, lo que hoy llamamos anticuerpos. Esta teoría inmunológica es la que verdaderamente le supuso el reconocimiento científico de la época, con la obtención, en 1908, del Premio Nobel de Fisiología y Medicina junto con el bacteriólogo ruso Élie Metchnikoff en reconocimiento al trabajo en el terreno de la química inmunológica. Con ello se inició una nueva etapa fructífera en el desarrollo de la inmunología.

Pero no sólo eso, pues sus contribuciones fueron más allá de las tinciones. Como resultado de su labor investigadora también estableció unas claras diferencias entre los conceptos de inmunidad activa e inmunidad pasiva, analizó las diferencias morfológicas entre linfocitos y leucocitos, estudió los mecanismos de transmisión de inmunidad de la madre al feto y dejó establecidas las bases del conocimiento de la inmunidad hereditaria, entre otras.

En pocos años llegó a ser director de un laboratorio de su propiedad, en 1896, llamado "Real Instituto para la Investigación y el Ensayo de Sueros", situado cerca de Berlín,

donde prosiguió trabajando con sus colorantes. Pero pronto se trasladó a Francfort-sur-Mein, ciudad cercana a las fábricas en que los químicos más expertos producían gamas interminables de bellos colores, y lejos del mundillo científico de Berlín. Además de todo el empeño, según Ehrlich, entre los ingredientes básicos para fabricar una "bala mágica" se encuentran las cuatro G: *Geld* (dinero), *Geduld* (paciencia), *Geshick* (inteligencia) y *Glück* (suerte).

En el año 1901 Ehrlich se documentó acerca de las investigaciones de Alphonse Laveran, descubridor del paludismo, el mismo que reveló la técnica que permitía la transmisión de las enfermedades tripanosómicas a los animales de experimentación (ratas), manteniendo *in vivo* a los microorganismos, así como la utilización de arsénico para su tratamiento, pero ninguno de ellos sanó por completo. Éste fue uno de los hechos que motivó a Ehrlich, con la colaboración de un médico japonés llamado K. Siga, en 1902, a emprender la búsqueda de la "bala mágica". Probaron cerca de quinientos colorantes, y en 1903, cuando trabajaban con unos colorantes benzopurínicos, decidieron alterar un poco el colorante utilizado para su mejor disolución en la sangre de los animales de experimentación, con lo que se demostró la utilidad y escasa toxicidad del "rojo-tripan". ¡Habían salvado un ratón!

En 1906 tuvo un golpe de suerte con su nombramiento como director del Instituto Séller de Quimioterapia, un centro muy bien financiado y equipado, que le permitió avanzar en sus constantes experimentos. Así, en su laboratorio, provisto de largas hileras de frascos con etiquetas, otros manchados por el contenido del frasco, Ehrlich desarrolló distintos ensayos con diferentes colorantes como el "azul tripan", el "violeta afridol", el "verde malaquita" y la "tripanflavina". No obstante, al final se decidió por los compuestos orgánicos arsenicales, descubriendo el atoxil (sal sódica del ácido arsenical), del que observó que se podía modificar dando lugar a un número insospechado de compuestos arsenicales sin estropear en absoluto la combinación de benceno y arsénico.

En esta época, el zoólogo alemán Schaudrin descubrió un pequeño y pálido microorganismo con forma de sacacorchos, que llamó *Spirocheta pallidum* (*Treponema pallidum*). Consiguió demostrar que era el agente causal de una enfermedad repugnante de la época: la sífilis. Se trataba de una enfermedad testimonio continuo de la perversión moral, y era considerada como un castigo divino. Los investigadores intentaban tratar a los enfermos con remedios tan tóxicos que tenían resultados mucho peores que la propia enfermedad. Ante estos hechos, Ehrlich también quiso contribuir con sus experimentos frente a este microorganismo causante de la sífilis. De este modo, con sus constantes

pruebas con los distintos colorantes, el 31 de agosto de 1909 llegó para Ehrlich el día más importante de su vida: junto con el científico japonés Sahachiro Hata encontró su famoso preparado en el ensayo que hacía el número 606, y de ahí que se llamase así, aunque su nombre científico era “clorhidrato de para-dioxi-meta-diamino-azobenzol”. Resultó, con toda evidencia, que estos experimentos se pueden hacer frente a las espiroquetas inoculadas en un conejo, dando como resultado la destrucción absoluta e inmediata con una sola inyección. ¡Ehrlich consiguió fabricar su “bala mágica”!

Como un alquimista consiguió algo todavía más extraño: convirtió una droga, el veneno favorito de los asesinos, en una sustancia capaz de salvar vidas humanas. Obtuvo un compuesto a partir del arsénico, que iba a hacer frente al pálido microorganismo cuyo ataque era el castigo al pecado, y cuya mordedura causa la sífilis. Para Ehrlich sólo se trataba de “un instante de buena suerte frente a siete años de desgracias”.

El método de trabajo del 606 sirvió como base y modelo para la obtención de nuevos compuestos. Es una de las técnicas que se emplean actualmente en la búsqueda de nuevos antibióticos y compuestos por parte de la industria farmacéutica.

A partir de este descubrimiento se pasó a ensayar en otros animales de experimentación (aves), y posteriormente en humanos, con muy buenos resultados. Así, en 1910, Ehrlich acudió al Congreso Científico de Koenigsberg, donde expuso los horrores que la sífilis había producido en los enfermos y su posterior curación con una sola inyección

del 606. ¡Era milagroso! Con el tiempo Ehrlich denominó a este compuesto “salvarsán” (el arsénico que salva). Se trataba de un compuesto que mataba a las espiroquetas, pero en cambio no reaccionaba con el cuerpo humano y resultaba inocuo. De esto surgió el término “toxicidad selectiva”. Posteriormente, en 1914, incorporó un nuevo derivado desarrollado a partir de la unión del salvarsán con aldehído bisulfito sódico, el derivado 914, al que denominó neosalvarsán, de similar eficacia y menor toxicidad.

El mundo científico de la época era seguidor y entusiasta de la teorías de Ehrlich, y así fue como asentó el método científico de la quimioterapia, con productos de síntesis proporcionados por la química orgánica que presentan una toxicidad selectiva. Todo esto desencadenó el descubrimiento de nuevos compuestos, como la penicilina por Alexander Fleming (en 1928) y las sulfamidas por Gerhard Domagk (que se introdujeron en la terapéutica antiinfecciosa en 1935). A éstas siguieron otros importantes compuestos dotados de una potente actividad terapéutica, como determinados antibióticos antifúngicos, hormonas, anticoagulantes... La quimioterapia desbordó ampliamente los límites de las enfermedades infecciosas y se ha ido extendiendo progresivamente a todos los campos de la medicina.

BIBLIOGRAFÍA

- Barberán, J., García Rodríguez, J.A., González, J., Prieto, J. Historia de los antimicrobianos. SCM, Madrid 2003.
- Mann, J. The elusive magic bullet. The search for the perfect drug. Oxford University Press, New York 1999.
- Herrell, W.E. Clínica de la penicilina y otros agentes antibióticos. Espasa-Calpe, Barcelona 1947.