

**Paul Ehrlich: de las balas mágicas a la quimioterapia****LILIAN CHUAIRE, PhD (C)<sup>1</sup>, JUAN FERNANDO CEDIEL, MD<sup>2</sup>****Paul Ehrlich 1854-1915****RESUMEN**

Paul Ehrlich es una de las figuras más notables en el mundo de la ciencia. Considerado por muchos como el padre de la quimioterapia, sus aportes al campo de la inmunología lo hicieron acreedor al premio Nobel en Fisiología y Medicina en el año 1908. El presente escrito reseña algunos de sus hallazgos más importantes, incluyendo aquellos que lo llevaron a idear sus famosas «balas mágicas», inspiradoras de la concepción de los agentes quimioterapéuticos actuales.

*Palabras clave: Premio Nobel; Quimioterapia; Historia de la medicina.*

*Paul Ehrlich: from magic bullets to chemotherapy*

**SUMMARY**

Paul Ehrlich is one of the most notable figures in the world of science. Considered by many as the father of chemotherapy, he was awarded the Nobel Prize in Physiology and Medicine in 1908, for his contributions to immunology. This document outlines some of his most important findings, including those who led him to create his famous «magic bullets», precursors of the current chemotherapeutic agents.

*Keywords: Nobel Prize; Chemotherapy; Medical history.*

- 
1. Profesora Principal, Departamento Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá DC, Colombia.  
e-mail: lchuaire@urosario.edu.co
  2. Profesor Auxiliar, Departamento Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá DC, Colombia.  
e-mail: juancediel@gmail.com
- Recibido para publicación junio 19, 2008 Aceptado para publicación junio 26, 2008

Una centuria después de haber sido galardonado con el premio Nobel de Fisiología y Medicina, las teorías propuestas por Paul Ehrlich, lejos de ser rebatidas, han sido refinadas y consolidadas, de modo que bajo su influjo, campos de la ciencia médica como la quimioterapia y la seroterapia han logrado avances inmensurables. No es gratuito entonces que Paul Ehrlich se considere figura central en el nacimiento de la quimioterapia y la inmunología, aparte de genio y mesías de la medicina, entre muchos de los atributos que se le han endilgado.

Hijo de Rosa Weigert e Ismar Ehrlich, quien oficiaba como administrador de una oficina de loterías, Paul Ehrlich nació en Strehlen, territorio de la actual Polonia, antes Prusia Oriental<sup>1-3</sup>.

A su paso por las universidades de Breslau, Estrasburgo, Friburgo y Leipzig, el joven estudiante de medicina desarrolló un creciente interés por utilizar colorantes químicos, con el objeto de teñir células y tejidos animales. Intrigado en forma particular por el hecho de que ciertos tipos de células captaban determinados colorantes y excluían otros<sup>1</sup>, en su interior probablemente se gestaba el concepto de «afinidad específica», fundamento de las teorías que más adelante postularía sobre la respuesta inmune y la terapéutica experimental. Su tesis doctoral, llevada a cabo en la Universidad de Leipzig (1878) y titulada «Contribuciones a la teoría y práctica de la coloración histológica. Parte I. El concepto químico de la coloración. Parte II. Conceptos químicos, tecnológicos e histológicos de los colorantes de anilina»<sup>4</sup>, así como su trabajo sobre colorantes químicos en la Clínica Médica de Berlín, en calidad de asistente del profesor Frerichs<sup>2</sup>, lo conducirían más adelante a descubrir el salvarsan, primer medicamento curativo conocido contra la sífilis. En esta misma línea tuvieron especial relevancia sus primeras investigaciones sobre terapéutica, en las que Ehrlich mostró interés en dilucidar la relación existente entre la actividad farmacológica y la estructura química de ciertos medicamentos<sup>5</sup>. En adición, quiso identificar los cambios producidos en la actividad terapéutica como resultado de las modificaciones en la estructura química de ciertos compuestos como los colorantes químicos, que habían sido utilizados hasta ese momento sólo como elementos diagnósticos. Fue así como aplicó el azul de metileno tanto para el tratamiento del dolor, debido a su afinidad por el tejido nervioso, como para el de la malaria en los seres

humanos, gracias a la afinidad por el *plasmodium*, su agente causal.

En colaboración con su asistente Shiga, estudió también los efectos del colorante rojo tripano sobre animales más que sobre seres humanos, con el objeto de tratar algunas infecciones causadas por protozoos, entre ellas la tripanosomiasis. Ciertos tipos experimentales de esta enfermedad fueron abordados por Ehrlich mediante el uso del atoxil, derivado del arsénico cuya fórmula estructural se estableció en forma correcta gracias a su trabajo conjunto con su colega A. Berthelm<sup>2</sup>. En ese mismo orden de ideas, Ehrlich investigó sobre los efectos anestésicos y la distribución corporal de la cocaína, que atribuyó a la presencia de un grupo funcional particular los primeros, y a la propia estructura molecular la segunda<sup>5</sup>.

Hacia 1890, Ehrlich resolvió enfocar su atención en el naciente campo de la inmunología, gracias a la invitación que le hizo Robert Koch para trabajar en el recién creado Instituto de Enfermedades Infecciosas de Berlín, donde Emil von Behring poco tiempo atrás había descubierto las antitoxinas contra el tétanos y la difteria. Sin embargo, las antitoxinas tenían muy baja potencia, lo que impedía su utilización en ensayos clínicos. Ehrlich se encargó entonces de desarrollar un método preciso para medir el poder neutralizador de cada antitoxina en relación con un estándar y luego monitoreó la potencia de la antitoxina producida por los animales experimentales después de la inyección de la toxina o el toxoide<sup>5,6</sup>. El resultado final consistió en preparaciones estandarizadas, muy potentes y eficaces, que despertaron un gran interés en la seroterapia<sup>7</sup>.

Es en este punto de la carrera de Ehrlich donde se debe buscar el origen de su teoría sobre las cadenas laterales (side-chains), que en realidad corresponden a las inmunoglobulinas de las células B y a los receptores de las células T<sup>6</sup>. Fue así como propuso la existencia de interacciones de tipo químico y no biológico entre la toxina y la antitoxina, mediadas a su vez por la presencia en la primera de dos grupos a los que llamó toxóforo y haptóforo, uno de los cuales carecía de efecto tóxico. Según su teoría, los cuerpos toxóforos se unían a las células por medio de cuerpos toxófilos o «cadenas laterales». Razonaba que cada célula disponía de una provisión de cadenas laterales que actuaban bien como receptores celulares para toxinas, o bien como antitoxinas, una vez eran liberados en la sangre<sup>6,8</sup>. Es evidente

la correspondencia que existe entre la teoría de las cadenas laterales de Ehrlich y la interacción entre moléculas de superficie presentes en las células B o T con un determinado antígeno, generadora de una expansión clonal que lleva a la liberación de inmunoglobulinas hacia el torrente circulatorio.

No obstante el notable trabajo realizado por Ehrlich en pro de estandarizar y conferir potencia a las antitoxinas descubiertas por Emil von Behring, el primer premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1901, le fue otorgado a este último<sup>2</sup>. Sin embargo, el profesor Theodor Langhans de Berna hasta el final consideró a Paul Ehrlich como posible acreedor al reconocimiento, como consta en carta enviada a la Fundación Nobel<sup>3</sup>:

*«En lo que a Paul Ehrlich se refiere, debemos seleccionar sus contribuciones más importantes, sus investigaciones sobre el ricino y la abrina, que se remontan a 1891 y a los años siguientes después de Behring. Ambas toxinas están relacionadas con toxalbumosas de origen bacteriano y pueden prepararse en grandes cantidades con suficiente pureza, lo que hizo posible que Ehrlich pudiera investigar el problema de la respuesta inmune con una precisión casi matemática. Él llegó al resultado más interesante: el pico de inmunidad se alcanza después de dosis repetidas en el sexto día, en forma comparable a las crisis de neumonía o sarampión, y Ehrlich llamó la atención sobre la analogía entre las dos situaciones. Más conocidos son sus experimentos sobre la transferencia de inmunidad de la madre al hijo a través de la lactancia o la herencia, investigaciones que él extendió al tétanos y a la erisipela porcina (Schweine-Rotlauf). Pero aún más importantes y más originales son los puntos de vista de Ehrlich sobre el origen de las antitoxinas (anticuerpos) y su determinación en 1897 de la potencia del suero contra la difteria, que amplió para el tétanos. Él considera a la antitoxina (anticuerpo) como un componente normal de la célula con cadenas laterales especiales (receptores), que forman parte del aparato celular operativo. La toxina del tétanos se combina con dicha cadena lateral, con un profundo efecto sobre toda la célula, incluido el núcleo. Tan pronto como la 'cadena lateral' queda ocupada por la toxina, como resultado se forman múltiples cadenas laterales en forma compensatoria, que según el punto de vista de*

*Ehrlich, en una increíble abundancia en la que el exceso de cadenas laterales es expulsado fuera de las células, ellas entran en el torrente sanguíneo y forman así el antisuero que neutraliza a las toxinas invasoras... Esta explicación es muy diferente y mucho más innovadora que todo lo que hasta la fecha haya sido pensado o escrito sobre el origen de anticuerpos. Las ideas de Ehrlich sobre los toxoides (toxinas atenuadas) y los epitoxoides demostraron que él es un pensador ingenioso y muy original. Su primer trabajo sobre hematología, el 'Descubrimiento de los mastocitos' y la 'Tinción histoquímica de las fibras nerviosas vivas con azul de metileno, su colorante vital', ya han sido plenamente aceptados y clínicamente aplicados. En resumen, me gustaría nominar a Behring en Marburg y a Paul Ehrlich en Frankfurt como los principales candidatos para el primer Premio Nobel. Considero a los dos candidatos como los más originales y afortunados investigadores en el campo de la medicina»<sup>9</sup>.*

Ehrlich tuvo que esperar siete años para recibir su merecido premio. En 1908, como reconocimiento a su contribución a la inmunología, recibió el Nobel en Fisiología y Medicina, en compañía del inmunólogo y bacteriólogo ruso Ilya Ilyich Mechnikov, del Instituto Pasteur de París, Francia<sup>2</sup> y en los años siguientes recibió varias nominaciones para el mismo premio.

En ese entonces Paul Ehrlich mantenía una estrecha relación de vieja data con la compañía Farbwerke-Hoechst<sup>7</sup> (en la actualidad Aventis), dedicada a la fabricación de sustancias colorantes. Aunque siempre tuvo a su disposición laboratorios y fondos económicos, esta relación fue determinante en la realización de los 606 ensayos efectuados en ratones, conejillos de indias y conejos, que culminaron con la comprobación de que el derivado del arsénico por él llamado Salvarsan (que salva por medio del arsénico) era eficaz contra la temible espiroqueta causante de la sífilis o *Treponema pallidum*<sup>5</sup>, descubierta tiempo atrás por Schaudinn y Hoffmann en Berlín. Aunque en las primeras pruebas efectuadas Ehrlich había descartado el compuesto utilizado en el ensayo 606 debido a su aparente ineficacia, decidió probarlo de nuevo. En esta decisión influyó Kitasato, antiguo colega suyo, así como su discípulo Hata, quien había desarrollado un método para infectar conejos con la espiroqueta, lo que llamó la atención de Ehrlich e hizo que lo evaluara esta vez en los conejos

infectados<sup>2</sup>. Si bien el compuesto #606 demostró elevada efectividad contra el *Treponema pallidum*, Ehrlich, cauteloso con su hallazgo, trató en forma infructuosa, aún en contra de su socia Farbwerke-Hoechst, de restringir el acceso al nuevo medicamento, pues consideraba que antes de permitir su uso general, era necesario llevar a cabo un mayor número de ensayos clínicos. No obstante la eficacia del Salvarsan o #606 y del subsiguiente Neosalvarsan o #914, los nuevos descubrimientos de Ehrlich sólo fueron capaces de contrarrestar una creciente oposición, que aún le valió la cárcel, cuando la demostración de sus bondades acalló las voces de sus contradictores.

Para aquel entonces, Ehrlich ya había utilizado la expresión «balas mágicas» (del inglés «magic bullets»), para referirse a los compuestos que en forma específica actuaban contra los microorganismos causantes de enfermedad. El comparaba estas sustancias químicas con verdaderos proyectiles que, en razón de su especial afinidad por los patógenos, tenían poder destructor sobre ellos. Según Ehrlich, las «balas mágicas» debían presentar una máxima toxicidad contra los parásitos y una mínima contra el huésped, propiedad que él mismo se encargaba de explicar en términos de diferencias relativas en la afinidad química por el protoplasma celular. Esto lo llevó a clasificar dichas sustancias en «parasitotrópicas» y «organotrópicas»<sup>5,10</sup>. En adición, acuñó el término «quimioterapia» para separar de la farmacología tradicional al campo de la terapéutica experimental que, según él, tenía como objetivo descubrir sustancias químicas con acción específica sobre las infecciones patogénicas, a diferencia de la farmacología, que se ocuparía sólo en analizar los síntomas producidos por dosis tóxicas de medicamentos eficaces contra enfermedades infecciosas, una vez eran ensayadas en animales superiores saludables<sup>10</sup>.

Ehrlich pensaba que este aparente sesgo hacía que la contribución de la farmacología a la búsqueda de medicamentos verdaderamente curativos fuera muy pobre, sin tener en cuenta que gracias a la investigación en este campo se habían descubierto fármacos como antipiréticos, analgésicos e hipnóticos, de importancia en el tratamiento sintomático. Por otra parte argumentaba que las ventajas de la quimioterapia residían en la inducción experimental de la enfermedad y en el estudio del efecto de las drogas aplicadas contra ella en los animales utilizados con tal fin. Sus afirmaciones recibie-

ron muchas críticas, no sólo porque se consideraba que la aplicación de medicinas específicas contra afecciones particulares, tan antigua como el hombre mismo, vgr, ipecacuana contra la disentería y mercurio contra la sífilis, estaba ligada en forma insoluble a la farmacología tradicional, sino también porque era gracias a los métodos farmacológicos, y no a la quimioterapia, como se había llegado a obtener un conocimiento más preciso sobre los medicamentos que se utilizaban contra las enfermedades más comunes en la época<sup>5</sup>.

No estuvo pues el nacimiento de la nueva ciencia de la quimioterapia exento de controversia. Sin embargo, esto no fue obstáculo para que sus seguidores continuaran adelante con el desarrollo de sus propias «balas mágicas», en acuerdo tácito con la decisión tomada tiempo atrás por Paul Ehrlich, en el sentido de llevar los colorantes desde el campo de la histología hasta la quimioterapia<sup>11</sup>, tal como lo había hecho con el azul de metileno, el rojo tripano y el Salvarsan<sup>5,10</sup> (que aunque no era en realidad un colorante, tenía una tonalidad amarilla característica<sup>11</sup>). Algunos de los más renombrados seguidores de Ehrlich fueron, Edgar Lederer (1908-1988) del CNRS de Francia, creador de «balas mágicas» consistentes en dipéptidos de muramilo que estimulaban la respuesta inmune contra virus, bacterias, protozoos parásitos, así como contra antígenos tumorales; Reid Hunt (1870-1948), jefe del Laboratorio de Higiene del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, entidad precursora del NIH y su estudiante Carl Voegtlin (1879-1960), ardientes defensores de la quimioterapia contra las enfermedades infecciosas por encima de las vacunas o el suero; y los premios Nobel 1988 George Hitchings y 1967 Manfred Eigen también se dedicaron al desarrollo de nuevas «balas mágicas».

Con su descubrimiento de los priones, Stanley Prusiner, investigador de la Universidad de California, avizoró el fascinante campo de las proteínas cerebrales que, mediante cambios en su estructura tridimensional podían convertirse en «balas mágicas» causantes de infección, trabajo que lo hizo merecedor del premio Paul Ehrlich en 1995 y del premio Nobel en 1997<sup>9</sup>.

Es evidente que en los hallazgos efectuados por Ehrlich en el campo de la terapéutica se encuentra la simiente que inspiró el diseño de los agentes farmacológicos sintéticos que se utilizan en la investigación y la terapia médica actuales. Las «balas mágicas» de Salvarsan para el tratamiento de la sífilis, en el que

observó su principio de «afinidad selectiva» (eliminar al germen causante de enfermedad sin lesionar al organismo), le significaron la gloria y condujeron al ulterior desarrollo de medicamentos como las sulfamidas, los antibióticos y en forma más reciente, los medicamentos antitumorales que incluyen a los péptidos recombinantes, así como también a agentes citotóxicos o radioactivos que pueden ser marcados en forma selectiva con anticuerpos monoclonales.

Demostración de su carácter perseverante fue su insistencia en que sus discípulos y colaboradores repetirán una y otra vez las pruebas que los habían conducido a un determinado resultado, antes de que éste fuese publicado. Siempre interesado en el bienestar de sus asistentes, no perdió su sencillez ni su proverbial afabilidad, no obstante los múltiples reconocimientos y honores académicos que recibió a lo largo de su existencia. En adición al premio Nobel de Fisiología y Medicina, obtuvo doctorados *honoris causa* en las universidades de Oxford, Gottingen y Chicago, los premios Cameron de la Universidad de Edimburgo, Honorífico de los Químicos de Alemania y Honorífico del Congreso de Medicina de Lisboa, además de condecoraciones de varios países del orbe y membresías honorarias de asociaciones y academias de ciencia<sup>12</sup>.

Fumador empedernido, su salud se resintió después varios años de supervisar la entrega en gran escala de Salvarsan y suero al ejército alemán durante la Primera Guerra Mundial hasta que, en estado de agotamiento físico y mental, murió de un ataque al corazón en 1915<sup>12</sup>.

El profundo respeto y admiración que inspiró Paul Ehrlich en sus contemporáneos quedaron plasmados en el obituario que el profesor Arnold Berliner escribió entonces para el periódico «Naturwissenschaften»<sup>13</sup>:

«En el amanecer de la historia» nos dice Goethe, «los hombres tenían una creencia solemne y a veces aterradora. Ellos imaginaban a sus antepasados en comunión silenciosa, sentados en un círculo de tronos dentro de grandes cuevas. Si una nueva alma

entraba a acompañarlos, ellos tendrían que levantarse e inclinarse para darle la bienvenida, en caso de que fuese lo suficientemente digno. Los antepasados son aquellos grandes hombres cuyos servicios a la humanidad quedan registrados en el Libro de la Eternidad. Podemos estar seguros que ellos se inclinarán en actitud de profunda veneración ante el hombre que ahora entra en su presencia»<sup>13</sup>.

## REFERENCIAS

1. PBS. *A Science odyssey. People and discoveries: Ehrlich finds cure for syphilis*. PBS, 1998. [fecha de acceso 2 de mayo de 2008]. Disponible en: <http://www.pbs.org/wgbh/aso/databank/entries/dm09sy.html>
2. Nobel Foundation. Nobelprize.org. Nobel Web AB, 2008. [fecha de acceso mayo 1 de 2008]. Disponible en: [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1908/ehrllich-bio.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1908/ehrllich-bio.html)
3. Bowden ME. *Magic bullets, chemistry vs. cancer*. Pharmaceutical achievers. Chemical Heritage Foundation, 2003. [fecha de acceso enero 5 de 2008]. Disponible en: <http://www.chemheritage.org/EducationalServices/pharm/chemo/readings/ehrllich/pabio.htm>.
4. Fresquet JL. *Historia de la medicina. Epónimos médicos*. Universidad de Valencia, 2008. [fecha de acceso mayo 2 de 2008]. Disponible en: <http://www.historiadelamedicina.org/ehrllich.html>
5. Parascandola J. The theoretical basis of Paul Ehrlich's chemotherapy. *J Hist Med Allied Sci*. 1981; 36: 19-43.
6. Turk JL. Paul Ehrlich: The dawn of immunology. *JR Soc Med*. 1994; 87: 314-5.
7. Liebenau J. Paul Ehrlich as a commercial scientist and research administrator. *Med Hist*. 1990; 34: 65-78.
8. Prull CR. Part of a scientific master plan? Paul Ehrlich and the origins of his receptor concept. *Med Hist*. 2003; 47: 332-56.
9. Witkop B. Paul Ehrlich and his magic bullets-Revisited. *Proc Am Philos Soc* 1999; 143: 540-56.
10. Dale HH. Chemotherapy. *Physiol Rev*. 1923; 3: 359-93.
11. Sörgel F. The return of Ehrlich's 'therapia magna sterilisans' and other Ehrlich concepts? *Chemotherapy*. 2004; 50: 6-10.
12. Thorburn AL. Paul Ehrlich: pioneer of chemotherapy and cure by arsenic (1854-1915). *Br J Vener Dis*. 1983; 59: 404-5.
13. Jokl E. Paul Ehrlich-man and scientist. *Bull NY Acad Med*. 1954; 30: 968-75.