

Prof. H. SEL YE

## PARTE VI

### ANTI-HORMONAS Y OTROS MECANISMOS DE ADAPTACION A LAS HORMONAS

Señoras, Señores:

Es un gran honor para mí el poder presentar ante ustedes un asunto sobre el cual he trabajado mucho y me ha interesado desde hace varios años.

Muchos autores han discutido el hecho de que en el caso de un tratamiento crónico con determinados preparados hormonales se desarrolla una cierta insensibilidad a los mismos. Así, por ejemplo, los animales tratados durante varias semanas con la hormona tirotrópica del lóbulo anterior de hipófisis, acusan respuesta de su tiroides, únicamente en la iniciación del tratamiento; luego, la hipertrofia de las células desaparece y aún puede observarse una atrofia tiroidea. Igualmente las gonadas de animales tratados con gonado-estímulinas, responden sólo durante el primer tiempo del tratamiento crónico.

El mecanismo de esta adaptación no era conocido aún hace algunos años. El año 1931 en colaboración con Reiss y Balint he podido demostrar que, ratas tratadas con un cierto extracto alcalino de lóbulo anterior de hipófisis de buey, no respondían a los extractos gonadotrópicos de orina de mujer embarazada. Esta inhibición de los efectos de una preparación gonadotrópica se pudo demostrar, no sólo en lo que respecta al ovario de la hembra, sino también por lo que se refiere a las células intersticiales del testículo del macho.

En base a estas observaciones hemos manifestado que la hipófisis no sólo produce hormonas estimulantes, sino también sustancias inhibitoras de las gonadas. Sin embargo, no hemos querido formular conclusiones definitivas respecto a la naturaleza de esos principios inhibidores, porque sin pruebas concluyentes no se puede decir con seguridad sí son o no verdaderas hormonas.

Evans y colaboradores, cinco años más tarde, han conseguido purificar este principio inhibidor y lo han llamado «el antagonista pituitario».

En esa época no teníamos ninguna prueba concluyente con respecto al papel que las sustancias inhibitoras elaboradas por la hipófisis, juegan en la pérdida de sensibilidad que se obtiene, como lo hemos dicho, cuando se realizan experimentos administrando hormonas trópicas de una manera crónica. Por eso, para estudiar ese mecanismo, debíamos considerar aún otra posibilidad, es decir, el posible agotamiento del órgano reactivo; en los ejemplos citados, la tiroides o las gonadas.

Con respecto a estos hechos es interesante mencionar que en J 934 pudimos demostrar que los ovarios que habían perdido su sensibilidad a los extractos de orina de mujer embarazada, como resultado de un tratamiento crónico previo con estos preparados, todavía respondían con mucha facilidad a preparaciones semejantes pero de origen hipofisario. Este experimento demuestra en forma concluyente que el órgano reactivo (ovario), no estaba agotado y que su insensibilidad debía depender de otros factores. Por otra parte, hemos demostrado también que las ratas insensibilizadas por la implantación diaria de lóbulo anterior de hipófisis de rata, continuaban respondiendo a la acción gonadotrópica de las preparaciones de orina de mujer embarazada.

La primera demostración de que la sangre de animales tratados crónicamente con ciertos preparados de hormonas crónicas, contenía sustancias que antagonizaban la acción de esas mismas preparaciones, fue la de Collip y Anderson, para la hormona tirotrópica y la nuestra, para la hormona gonadotrópica. Basado en estas observaciones Collip en 1934 formuló su teoría sobre las antihormonas, a las que consideraba como sustancias hormonales fisiológicas, y que, podemos resumir con sus propias palabras «hay pruebas de

que ellas no son comparables a los anticuerpos en sentido usual en inmunología».

Hemos podido demostrar que en los animales hipófisectomizados, el tratamiento crónico con hormonas trópicas, también podía desarrollar la producción de antihormonas. De manera que es evidente que la glándula hipofisaria no es indispensable para la formación de estos principios. Por eso resulta difícil decir si hay una correlación entre los principios antagonistas que hemos puesto de manifiesto en lóbulo anterior de hipófisis y las antihormonas que se encuentran en la sangre.

Como veremos, difiero con la interpretación que da Collip a los fenómenos observados, aunque las observaciones estén apoyadas en hechos experimentales.

Una de las razones que me inducen a dudar que las antihormonas sean verdaderas hormonas neutralizantes, en primer lugar, es el hecho de que los extractos tirotrópicos del lóbulo anterior de hipófisis preparados por diferentes métodos, y administrados en cantidades comparables, no tienen igual poder en la formación de antihormonas (Werner). Esta observación constituye un sólido argumento en favor de la teoría serológica de las antihormonas. Sin embargo, parece que la naturaleza de las proteínas contenidas en los extractos preparados de acuerdo a diferentes métodos, tienen un importante papel en la formación de las antihormonas obtenidas en estos experimentos.

Numerosos otros trabajos muestran la gran especificidad de las antihormonas. No deseo ahora referir en detalle todos estos experimentos, porque ya los hemos descrito recientemente en una revista sobre el tema, pero quizás sea útil recordarles que ciertos extractos trópicos, obtenidos del lóbulo anterior de hipófisis de animales de una especie determinada, pueden provocar antihormonas específicas, que neutralizan únicamente los extractos hipofisarios de esa misma especie animal, sin manifestar ninguna actividad frente a la misma clase de hormonas hipófisarias obtenidas de animales de otra especie zoológica.

Otra observación muy importante y que no concuerda con la teoría de que las antihormonas son sustancias hormonales fisiológicas, es la siguiente. Si se unen en parábosis una rata castrada con otra intacta, la hipófisis de la primera — que produce una cantidad excesiva de hormona

gonadotrópica como resultado de la castración,— estimula el ovario de la segunda en una forma constante, durante muchos meses, y aún años, sin que se llegue a la adaptación. Es evidente que una observación como la que hemos referido, no concuerda con la teoría de que el organismo automáticamente responde al exceso de una hormona, produciendo su antihormona. En efecto, la aparición de enfermedades provocadas por una hipersecreción hormonal, como es el caso de la acromegalia, no resultaría posible si el organismo dispusiera de tal mecanismo de neutralización hormonal.

En conclusión, como ya lo he expresado, pienso que por el momento no tenemos pruebas para afirmar que las sustancias neutralizantes que aparecen en la sangre de animales y que Collip llama antihormonas, sean verdaderas hormonas antagonistas, ni aún sustancias de importancia fisiológica. Es verdad que tampoco tenemos pruebas decisivas para asegurar que no tienen una función fisiológica o que no son de naturaleza hormonal, pero los experimentos antes relatados, según mi modo de ver, concuerdan más con la interpretación de que se trata de sustancias que se forman como un medio de defensa contra los extractos de glándulas endocrinas cuyos principios hormonales están alterados por la misma manipulación a que debe sometérselas para obtener y concentrar los principios activos. Posiblemente, podrían ser considerados como anticuerpos formados en respuesta a sustancias hormonales anormales que asumen el carácter de antígenos.

Estudios sobre la naturaleza química de las antihormonas, realizados por Harrington y Rowlands en 1937, demostraron que éstas se encuentran cuantitativamente en la fracción globulínica, es decir, la misma fracción que contiene los anticuerpos en su sentido inmunológico.

Quiero hacer resaltar que aún cuando las antihormonas no fueran sustancias hormonales fisiológicas, podríamos conservar el nombre dado por Collip (antihormonas), ya que podemos considerarlas como sustancias que antagonizan a las hormonas. Deseo hacer notar también que la importancia teórica y práctica de estas sustancias capaces de antagonizar a las hormonas, es muy grande. Pues, con los preparados de antihormonas —aún sin ser verdaderas hormonas— podemos antagonizar los efectos que tendría una hiperproducción hormonal; la formación de estas sustancias tiene, pues, un

papel importante que es menester recordar cuando se somete a un tratamiento crónico con sustancias hormonales a cualquier paciente.

Es también un hecho digno de mención que hasta ahora sólo se ha obtenido la formación de antihormonas cuando se ha utilizado preparaciones hormonales impuras. La administración crónica de las hormonas que tenemos a nuestra disposición en estado de pureza química, cristalizadas, como la adrenalina, la progesterona, la estrona, la testosterona, la desoxicorticoesterona, por ejemplo, nunca ha producido la aparición de antihormonas demostrables en la sangre. Sin embargo, no deja de ser interesante el hecho de que la administración crónica de estas sustancias también pueda producir un cierto estado de resistencia. Es así como hemos podido demostrar que la acción inhibitoria del estradiol sobre el crecimiento de las ratas jóvenes, es transitoria: los animales que reciben inyecciones diarias de esta preparación, reinician su crecimiento después de algunas semanas, a pesar de la continuación de las inyecciones.

Esta adaptación difiere de la que hemos observado con los extractos impuros, por dos motivos de mucha significación, y que son los siguientes: 1) La sangre no contiene sustancias antagonistas a pesar de la adaptación; y, 2) La adaptación no es muy específica.

Es así como un animal que ha adquirido resistencia contra el estradiol y que ha recibido un tratamiento previo por un esteroide, adquiere resistencia no sólo contra esta misma sustancia u otros estrógenos esferoides, sino también contra el estilboestrol, sustancia estrógena pero no esteroide.

Los hechos que demostrarían en forma más concluyente que la adaptación a las hormonas difiere de la que acabamos de mencionar, surgen de los experimentos realizados recientemente y en los que usábamos como índice de la acción, los efectos anestésicos de las hormonas esferoides. En efecto, hemos demostrado que sí se inunda el organismo de un animal con ciertas hormonas esferoides, como la progesterona o la desoxicorticosterona, por ejemplo, se obtiene una anestesia profunda que dura de 2 a 3 horas. Para inundar el organismo con estas hormonas, es menester administrarlas por vía intravenosa o intraperitoneal.

Si se repite diariamente el tratamiento, la anestesia cada vez resulta menos marcada, hasta que el animal se hace

completamente refractario. En los animales que han recibido un tratamiento previo de esta clase, con inyecciones repetidas, no se consigue obtener una anestesia hormonal, salvo que se empleen dosis muy superiores a la que se necesitaba al comienzo.

En estos casos la sangre también queda desprovista de sustancias antagonistas. Se presenta nuevamente el hecho de la no especificidad de la resistencia, ya que los animales hechos resistentes contra la progesterona, por ejemplo, quedan resistentes también a los efectos anestésicos de la desoxicorticosterona.

Sí la adaptación a las hormonas puras no se obtiene por la formación de antihormonas, ¿cuál es el mecanismo responsable de ella? Experimentos recientemente realizados en mi laboratorio ponen de manifiesto que la detoxicación de los esferoides en el hígado tiene un papel de mucha importancia desde el momento que los animales parcialmente hepatectomizados acusan una resistencia bastante disminuida contra la acción anestésica de los esferoides, mientras que su resistencia es normal frente a otros anestésicos que no se detoxican en las células hepáticas.

Es muy probable, por lo tanto, que el mecanismo de adaptación a estas sustancias radique en la célula hepática misma, la que «aprendería» a detoxicarlas más eficazmente sí se la somete a un tratamiento previo.

Como la acción anestésica de las hormonas esferoides desempeña un papel de mucha significación en el estudio del mecanismo de adaptación, y ya que estos fenómenos recientemente descubiertos han de ofrecer quizás un interés especial por su novedad, me voy a permitir presentarles una película que podemos dividir en dos partes.

En la primera veremos la acción anestésica de la progesterona en la rata; observando en la segunda, una operación intraperitoneal practicada en una rata que sólo recibió progesterona como anestésico. Como ejemplo de operación de esta índole he elegido la hepatectomía parcial, por tratarse de una operación de cierta magnitud a realizarse en la cavidad abdominal. Podrán juzgar de la profundidad de la anestesia al observar que las ratas toleran la intervención sin presentar ninguna reacción durante la anestesia con progesterona.

Otra razón que me ha inducido a elegir esta operación como modelo, la constituye el habernos servido de animales parcialmente hepatectomizados para realizar el estudio de la detoxicación de las hormonas esteroides.

Es fácil comprender que en una breve exposición como la presente, no haya sido posible considerar detenidamente cada uno de los factores que entran en juego en la adaptación a las hormonas, pero estimo que los experimentos que he relatado demuestran que por lo menos existen dos mecanismos diferentes capaces de permitir que se adquiriera la adaptación a las hormonas, a saber:

- 1) La formación de antihormonas que sólo se observa con las preparaciones hormonales impuras conteniendo proteínas, y
- 2) El aumento de la capacidad de detoxicación hepática que aparece en el caso de la adaptación a las hormonas esteroides puras.

En el primer caso, el de la formación de antihormonas, la resistencia adquirida es muy específica; mientras que en el segundo, el de las hormonas esteroides puras, la especificidad de la adaptación, no es muy manifiesta.

Es indudable que estos fenómenos complejos de adaptación a las hormonas, deberán ser estudiados con mayores detalles antes de llegar a comprenderlos integralmente, pero creo que los experimentos que acabo de exponerles constituyen una iniciación modesta en el estudio de tñ.n interesante asunto.

## BIBLIOGRAFIA

- REISS M., SELYE H. Y BALINT J.** (1931). *Endokrinologie*, 8, 259. **EVANS H. M., KORPI K., PENCHARZ R. I. Y SIMPSON M.** (1936). *Univ. Calif. Publ. Anat.* I, 237.
- SELYE H., COLLIP J. B. Y THOMSON D. L.** (1934). *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.* 31, 487.
- ... (1934) *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 31 566.
- COLLIP J. B. Y ANDERSON EVELYN M.** (1934). *Lancet*. *í*, 76. **SELYE H.** Congreso Panamericano de Endocrinología, Montevideo, 1941.
- WERNER Sidney C.** (1936). *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y. 34. 390 y 392.
- COLLIP J. B., SELYE H. Y THOMSON D. L.** (1940). *Biol. Reviews*. 15, *í*.
- HARRINGTON CHAS ROBERT Y ROWLANDS I. W.** (1937). *Biochem. J.*, 3 *í*, 2049.
- SELYE H.** (1940). *Amer. J. of Physiol.* J30, 358.
- SELYE H.** (1941). *J. of Pharmacol. a. exper. Therap.*, en prensa.