

INFORMACION

FECUNDACIÓN ARTIFICIAL EN EL GANADO

En el año 1932 se fecundaron 200.000 vacas en Rusia y un número mucho mayor de ovejas. Un solo servicio de un carnero fué suficiente para fecundar 350 ovejas, el 91 por 100 de las cuales concibieron. Los valiosos seminales importados de Inglaterra y de otros países, se utilizaron con ingeniosa economía para fecundar de una a 400 veces el número de animales que hubiese sido posible fertilizar de modo natural.

Las operaciones de recogida e introducción del semen en la vagina se realizó a temperaturas de 15 a 25° c. Abrigan los rusos la idea de poder fecundar el ganado con semen conservado durante mucho tiempo, y parece han logrado conservarlo viable hasta 20 días en una dilución de fosfato glucosado, a la temperatura indicada.

(Boletín Veterinario «Lederle», tomo III, n.º 2).

DERRIS ELÍPTICA

Los ensayos realizados por R. Fötze, en el ganado vacuno, han demostrado que con la ayuda de preparados de la raíz de derris se consigue destruir algunos parásitos cutáneos de los animales domésticos, como garrapatas, piojos, sucoptes, etc., prometiendo buenos resultados cuando el ganado vacuno se encuentra atacado por larvas de reznos.

Anales Merck 1934.

EFEDRALINA

Oncken ha obtenido sorprendentes resultados en la paresia del parto y tetania, producida por el parto, inyectando el preparado cálcico «Co-

masún» un cuarto de hora después de una inyección subcutánea de 3 c.c. de efedralina.

Anales Merck 1934.

Estudio experimental sobre la pigmentación de la región mamaria en el cuy, (nombre que dan al conejo de Indias en Perú, Bolivia y Chile)

POR

MANUEL MERINO

(El autor, en una interesante memoria, se ocupa del problema de la formación del pigmento.)

I. LA MELANINA: SU NATURALEZA Y ORIGEN

A nosotros interesan en primer lugar *las melaninas de los tegumentos epiteliales*; esto es, los de la piel, de los cabellos y pelos, de la pluma de las aves.

En cuanto a las calidades químicas de las melaninas, FÜRTH ha dado recientemente un resumen detallado sobre esta materia, basándose en parte sobre sus propios estudios en melaninas.

Las melaninas son sustancias amorfas, insolubles en el agua, en los ácidos diluidos, alcohol etc.; se disuelven solo en la lejía de potasa, de la que pueden precipitar por la acidificación. En general, no contienen hierro y no tienen ninguna relación con las sustancias procedentes de la hemoglobina. Débense, por tanto, distinguir perfectamente las pigmentaciones de melaninas de las pigmentaciones hemáticas, procesos que se han confundido durante un largo tiempo.

Se han obtenido sustancias semejantes a las melaninas, según lo ha podido comprobar SCHMIEDEBERG, haciendo actuar sobre sustancias proteicas, ácidos minerales concentrados.

Se denominan estas sustancias melanoidinas. Este proceso de formación de melanoidinas tiene lugar sólo en presencia de *oxígeno* (SAMUELY).

DUCCESSCHI consiguió transformar, por oxidación cuidadosa, *tirosina* en melanoidina.

BERTRAND reveló que en las plantas hay un fermento, la llamada *tirosinasa*, que transforma la *tirosina* por oxidación en pigmento.

Después de este descubrimiento se hicieron observaciones semejantes en invertebrados y vertebrados. La *tirosinasa* se encontró también en los tumores melanóticos. NEUBERG comprobó la transformación, por el extracto de un tumor melanótico adrenal, de *adrenalina* en pigmento. En el saco de tinta de la sepia encontró un fermento que actúa sobre la *adrenalina* y *triptofano*, transformándolos en pigmentos.

Múltiples estudios ulteriores revelaron importantes detalles al respecto del tal fermento o fermentos oxidativos en los *tegumentos*. DURHAM comprobó la presencia de una *tirosinasa* en los *tegumentos* pigmentados de varios mamíferos, como en conejo, cobayo y ratas.

De esta manera se formó el concepto de que sirven de sustancias bases del pigmento de la piel la *tirosina*, la *adrenalina*, el *triptofano*, y de que existen varios fermentos oxidativos, la *tirosinasa* y otros empeñados en la producción de melaninas. Sin embargo, dice BLOCH, de los trabajos del cual tenemos que ocuparnos más en adelante, mientras que todos estos estudios sobre la *tirosinasa* en plantas y en vertebrados son bien fundados, no existe en verdad ninguna seguridad en cuanto a las oxidadas en la epidermis de los animales superiores.

A) Los trabajos de Bloch

Los trabajos experimentales—hoy día clásicos—de Bloch en Zurich, representan un paso importantísimo en la fisiología y patología de la pigmentación.

Según Bloch, si se someten cortes refrigerados de la piel humana o de animales a la acción de una solución acuosa al 1 por 2000 de dioxifenilalanina (la llamada «Dopa»), aparece en determinados puntos una reacción, la Dopa-reacción. La dioxifenilalanina se transforma por oxidación en un cuerpo oscuro, color gris de humo, café oscuro o negro, la Dopa-mela-

nina. Se constata microscópicamente por el grado y localización de la coloración donde se ha verificado la reacción.

Los gránulos de leucocitos también dan la Dopa-reacción. Se debe esto, según Bloch, a la fenolasa o polifenoloxidasas de BATELLI y STERN, que condicionan la oxidación de Dopa. De esto se deduce que la Dopa-reacción puede revelar también fermentos oxidativos intracelulares no específicos.

Pero en cuanto a la piel y sus derivados, Bloch considera la Dopa-reacción como un proceso específico de oxidación condicionado por un fermento intracelular hasta hoy desconocido, la *Dopa-oxidasa*, la cual se encuentra en los elementos epiteliales de la piel, sólo en su protoplasma y no en el núcleo de las células basales (a veces en las espinosas), en el embudo folicular, en la vaina fibrosa externa y en la matriz del pelo.

La Dopa-melanina se encuentra en forma difusa disuelta, o en forma de gránulos o en ambas formas a la vez, en las células epidermales de forma habitual o bien en células especiales llamadas *melanoblastos*, células que están provistas de prolongaciones protoplasmáticas en forma de dentritos.

Hay ciertos factores, tanto en los animales como en el hombre, que influyen en la intensidad de la Dopa-reacción, como son: condiciones individuales, razas diferentes. Se han podido observar aún diferentes grados de intensidad en los mismos individuos normales y más aún en un mismo trozo de una célula a otra. *La Dopa-reacción falta siempre, según Bloch, en la piel y pelos de animales albinos, y en las manchas blancas de animales de piel a manchones.* Este hecho es de una importancia fundamental para el concepto de la pigmentación. Falta la Dopa-reacción también en las manchas despigmentadas del vitiligo. En cambio, la intensidad de la reacción es muy pronunciada en los naevipigmentados. En términos generales, cuanto mayor es la pigmentación de la piel, tanto mayor es la intensidad de la reacción.

Según Bloch, hay agentes que acentúan la intensidad de la reacción. Me refiero a los que son de naturaleza actínica: Thorium, rayos X, rayos luminosos químicos. También algunas condiciones inflamatorias actúan en el mismo

sentido. En resumen; podemos decir que la Dopa-reacción es un método para determinar la facultad de una célula para producir pigmento (melanina).

El factor responsable de la Dopa-reacción es, evidentemente, la causa de la producción de pigmento. *El Dopa-fermento es, según Bloch, el productor de pigmento.* Como las células epidérmicas de animales albinóticos o de manchas blancas no dan la Dopa-reacción (esto es, no producen el pigmento) en cortes suspendidos en una solución de dioxifenilalanina, llega a ser probable que la falta de pigmentación se debe a una falta de fermento-productor o de la Dopa-oxidasa.

Sintetizando sus estudios experimentales, con varias sustancias, entre las cuales también la tirosina, el triptofano y la adrenalina, llegó Bloch a la conclusión, que únicamente la dioxifenilalanina es oxidada por la Dopa-oxidasa y forma un producto café obscuro, gris-negro, semejante a la melanina. Por estas razones Bloch supone que uno de los estados anteriores a la melanina de la piel lo constituye la dioxifenilalanina u otra sustancia muy cercana a ésta. El pigmento, hasta cierto punto, podría considerarse como un producto final del metabolismo de la pirocatequina, y sería así revelado que derivados de la pirocatequina no sólo se transformen en adrenalina en las cápsulas suprarrenales, como lo demuestra la enfermedad de Addison, sino que un derivado de la pirocatequina se transformaría también en pigmento por la Dopa-oxidasa en la piel.

El Dopa-fermento, según Ducrey, colaborador de Bloch, no ha sido posible extraerlo hasta el momento, en forma pura del protoplasma celular.

Pero Bloch pudo comprobar en sus interesantes investigaciones, varias propiedades del fermento o formador del pigmento. Empleó en sus experiencias cuyes amarillos-café, puesto que debemos recordar que los albinos no se prestan para tal objeto, por no poseer la Dopa-oxidasa, ni los negros, por la intensidad de la pigmentación natural. De tales experiencias ha sacado la conclusión que el fermento que se encuentra en el protoplasma de las células basales de la piel y pelos es de naturaleza enzimática. Habla en favor de esta hipótesis la termolabilidad y la fra-

gilidad en presencia de los tóxicos de los fermentos. Se destruye por temperaturas superiores a 57° C, también por disección, por los rayos X y ultravioleta. En el mismo sentido actúan la solución fisiológica de cloruro de sodio al actuar en forma prolongada, el alcohol etílico, sulfato de amonio, los solventes de las grasas, fermentos proteolíticos, oxidantes (ácido ósmico, agua oxigenada), algunos venenos (ácido pírico, diazo-benzol, cocaína, morfina, quinina, etcétera), HCN, H₂S, ácidos, álcalis, fenil-hidrazina, etc. Se altera fácilmente en presencia del agua, toluol, etc., lo que también manifiesta que se trata de un fermento lábil.

La resistencia del fermento varía según la raza, el individuo y la categoría de las células examinadas.

La Dopa-oxidasa o enzima intracelular, que tiene por función la formación de la melanina de la piel, sería un fermento de oxidación, obrando exclusivamente en presencia de oxígeno.

B) Los trabajos de W. Schultz

Interesantes son, desde el punto de vista del origen de los pigmentos, los trabajos verificados durante muchos años por W. SCHULTZ. Como animal de experimentación tomó el cuy y conejos llamados «rusos», que se caracterizan por el gris obscuro (en el cuy) y el negro (en el conejo) de las partes acrales, como lo son el hocico, las orejas, las patas. Sometiendo animales de esta variedad a temperaturas convenientes ha obtenido transformaciones en el color del pelaje. SCHULTZ ha transformado voluntariamente los pelos blancos del cuy o conejo en negro y viceversa. Así aparecen en el conejo «ruso» sometido al frío pelos negros en partes que son blancos al mantener los animales de manera duradera en el calor. Si se hace una depilación parcial se forman en el frío manchas negras en el dorso, en los lados, en la cara alrededor de los ojos, etc. Desaparecen tales pigmentaciones en el calor. También en el cuy «ruso» con negro acral puede producirse experimentalmente un blanco acral al depilar tal lugar negro y someter al animal a una temperatura más alta.

Los hallazgos de SCHULTZ se han confirmado por LENZ, KAUFMANN, ILJIN y KOPEC.

Muy interesantes son también las observaciones de SCHULTZ en los llamados conejos de Turingia, de pelo amarillo, color que se transforma en negro por el frío.

No hay así duda alguna que existe cierta relación entre las influencias exteriores ejercidas por la temperatura, probablemente también por la alimentación en general, por la luz, etc., con las influencias de factores internos de crecimiento, con las de las hormonas, con las influencias de factores sexuales y en especial de los genes que obran en el sentido mendeliano. Probablemente los factores externos retardan o aceleran la reacción de la pigmentación.

Posteriormente, este mismo autor, nos da a conocer nuevos trabajos, con los que ha obtenido también resultados muy importantes. Comprueba que debe tratarse de una influencia *local* del frío. En el conejo «ruso», la disposición de lugares pigmentados es, a veces, de aspecto tigrado. Ahora se reveló que pueden cambiarse los detalles de la disposición tigrada al cambiar los pliegues de la piel, sirviéndose simplemente de pinzas. La pigmentación del frío aparece así sólo en la *cresta* del pliegue.

LENZ ha trabajado, en primer lugar, en cuyes blancos con acromelania, los llamados «albinos de Castle», revelando varios hechos interesantes para el problema de la pigmentación. Experimentando en un gran número de animales, LENZ demostró que la *temperatura umbral*, esto es, la temperatura a la cual se produce ya la pigmentación, es distinta para varias partes de la piel. Así, la acromelania normal para el albino de Castle, se produce aún a 27 hasta 29° C; al contrario, una pigmentación en los lados o en el dorso se consigue sólo a -8° C.

Relacionando los distintos hallazgos mencionados, respecto a la pigmentación con la reacción de Dopa en las diferentes razas de conejos, SCHULTZ obtuvo otros resultados francamente halagadores. Mencionaré sólo algunos de los resultados que revelan la gran importancia de estos hallazgos para la fisiología y patología de la pigmentación. Así, al cruzar ciertas razas blancas de conejos, se consiguen productos pigmentados (BAUR). Ahora, SCHULTZ hizo la Dopa-reacción, según BLOCH, en tales razas blancas, y se reveló que *ambas dan una reacción de Dopa negativa*. De esta manera el resultado del cru-

zamiento comprueba, como dice SCHULTZ, que no le falta a una de las razas el cromógeno, a la otra el fermento, sino que en cada una de las dos razas cruzadas faltan ciertos factores complementarios necesarios para la producción del fermento activo. Que debe ser así se revela también por otras observaciones experimentales de SCHULTZ. Un lugar de piel blanca *apto* de ennegrecerse en el frío no da la Dopa-reacción, pero lo da una vez producido por el frío el ennegrecimiento.

En trabajos recientes, SCHULTZ demostró que en la piel albina y en el ojo albino del conejo «ruso», previamente separados del cuerpo, se produce la melanina al contacto con el aire y a la temperatura de pieza. Pero produce el pigmento solamente si los tejidos capaces de producirlos (bulbos pilosos) están accesibles al aire y si, por otra parte, se evita la desecación. En la piel explantada se inicia la producción de melanina en el término de doce horas; subiendo la temperatura a 30° se obtiene el pigmento en menor tiempo, ya en dos horas; en cambio, a 38° la producción de este pigmento fué nula, lo que probablemente se debe a una lesión de los tejidos respectivos por productos autolíticos.

SCHULTZ consiguió también un ennegrecimiento melanínico en el iris albino explantado en el frío, como también en el iris en situación normal en recién nacidos vivos, de un solo lado, con el cual el animal estaba extendido sobre la tierra fría.

FRITZ LENZ opina que la acromelania en general, como se observa en conejos y cuyes, se explicaría por la temperatura relativamente menor de las partes acrales. Habla en favor de este modo de pensar el siguiente experimento de LENZ: al seccionar el nervio simpático de un lado en el conejo con acromelania, constató la producción, en la oreja del lado respectivo, de pelos blancos en vez de los negros anteriores. Se trata de la acción del aumento de la temperatura, determinado por la vasodilatación consecutiva a la sección del simpático.

Lo mismo observaron N. A. y W. N. LENZ en el gato siamés. Al estudiar su coloración llegaron a la conclusión de que en esta especie también se trata de un caso de acromelania, lo que comprobaron por varios métodos experimentales. Al seccionar el nervio simpático de un lado

aquí también crecieron pelos blancos en vez de negros en el lado operado.

Estas observaciones de los autores de Moscú sobre la acción de la sección del nervio simpático, junto con los mencionados más arriba de SCHULTZ, dan otra prueba de la acción *local* de la temperatura sobre la pigmentación de la piel. LUSK comprobó este hecho además por otros experimentos. Así, puede condicionarse en el albino de Castle un ennegrecimiento local por el clorito, o en el gato siamés un emblanquecimiento por un *vendaje* que mantiene una oreja a una temperatura más alta que la otra.

II. PIGMENTACIÓN POR LIPOCROMOS

Estos pigmentos, al par con las melaninas, son de gran interés por su existencia *fisiológica* en varios tejidos. Ultimamente se ha estudiado en especial su existencia en el tejido nervioso, en relación con el gran problema del envejecimiento normal.

Son especialmente los trabajos de MÜHLMANN; también los de LUBARSCH y SAIGO y otros, los que han contribuido a nuestro conocimiento en este campo de la fisiología y patología de la pigmentación. En los últimos años el investigador chileno WILHEM, hizo estudios experimentales sobre el lipocromo en las células nerviosas en relación con el problema de la vejez y del rejuvenecimiento experimental en ratas y perros.

Resumimos en breve los datos principales sobre lipocromos, basándonos sobre LUSK y FÜRTH.

Este pigmento es corriente en los invertebrados y vertebrados; es de coloración roja, amarilla o verde. Se encuentra en la piel y producciones córneas. Su constitución química se desconoce; con toda probabilidad se trata de sustancias diversas entre sí. Actualmente sólo se distingue por su espectro de absorción.

Son solubles en alcohol, éter, benzol, cloriformo. Por saponificación con el éter no se alteran. Por la acción del ácido nítrico y sulfúrico concentrado toman un color azul verde o azul violeta. Son sensibles a la luz y bajo la acción de la última se decoloran poco a poco.

Según LUBARSCH, dan la reacción microquímica de las grasas y se coloran por el sudán y el esclerlata.

Los lipocromos son siempre endocelulares.

Además del tejido nervioso son muchos otros tejidos que poseen lipocromos: tejido adiposo, cuerpo lúteo (luteína), retina, los epitelios del plexo coroide y del epéndimo.

Deberían, según LUBARSCH, considerarse como sustancias grasas, como lo hemos dicho anteriormente, debido a que dan la reacción de sudán, los pigmentos del corazón, cápsulas suprarrenales, músculos en general, riñones, epitelios seminales y prostáticos y células intersticiales del testículo. Ha observado también este autor la existencia en un gran número de caquexias una degeneración pigmentaria lipocromática.

En cuanto a la química de los lipocromos se considera, desde los trabajos de WILLSTATTER y sus colaboradores (cit. de FÜRTH), que varios lipocromos están en relación con las *carotinas*, sustancias de origen vegetal.

La pigmentación experimental de la región mamaria del cuy. Los trabajos de Lipschütz.

Observaciones verificadas por LIPSCHÜTZ en el cuy macho hiperfeminizado por medio de la trasplatación ovárica, sirvieron a este autor de punto de partida para una discusión sobre los factores determinantes de la pigmentación.

Como hemos visto en uno de los capítulos anteriores, BLOCH, trabajando con la Dopa-reacción, reveló que la transformación de la Dopa en fermento se realiza sólo en cortes de la piel ya pigmentada, mientras que cortes de la piel del albino o de una mancha albinótica de la piel dan una Dopa reacción negativa. Evidentemente falta en las células epiteliales de la piel albinótica la Dopa-oxidasa u otro factor necesario para la producción del fermento. Es, como dice LIPSCHÜTZ, una reacción *local* que tiene lugar en una célula si entra en juego un nuevo factor, que son, probablemente, productos metabólicos, los cuales en otros lugares de la piel no son capaces de provocar la pigmentación.

Al observar la pigmentación en la región mamaria en cuyes hiperfeminizados desde muchos meses y al relacionar esta pigmentación con la distribución de colores en la piel de los cuyes respectivos, LIPSCHÜTZ llega a la conclusión que tal pigmentación se produce aquí en pleno acuerdo con el concepto que se formó BLOCH en

sus estudios fundamentales sobre la Dopa-reacción. Dice LIPSCHÜTZ que la pigmentación de la región mamaria se produce *sólo en lugar predispuerto*. Basa LIPSCHÜTZ su conclusión sobre los siguientes puntos de observación en cuyes machos hiperfeminizados por trasplatación ovárica:

1. En el cuy macho albino hiperfeminizado no se llega *nunca* a obtener una pigmentación de los pezones y aréolas, aun prolongando la observación durante un largo tiempo, un año o más.

2. Si el pezón y la aréola se encuentran situados en un campo de pelos blancos de un animal de pelos negros o amarillos, tampoco se produce la pigmentación de la región mamaria.

3. Cuando los pezones y aréolas se encuentran situados en un campo de pelaje negro, amarillo intenso o pálido, o bien en amarillo parduzco, aunque al ojo desnudo la aréola se manifiesta sin el menor rasgo de pigmento negro, lentamente se efectúa en ella y en su pezón una pigmentación acentuada, pudiendo adquirir ambos un color negro intensísimo, que se hace especialmente sobresaliente cuando están situados en campo de pelaje amarillo.

4. Si el pezón y aréola de un lado se encuentran en un campo de pelaje amarillo, los del otro lado en un campo de pelaje blanco, la pigmentación se produce sólo en el lado amarillo.

5. Si en la aréola misma, desde un principio, hay región pigmentada y otra no pigmentada, ocurre que en la primera hay acentuación de la pigmentación después de iniciarse la transformación femenina del aparato glándulo-mamario, mientras que la región no pigmentada de antemano persiste sin cambio.

Todo el conjunto de fenómenos es, ciertamente, aplicable sólo al admitir con LIPSCHÜTZ que la pigmentación se produce en lugares predispuertos, en células que, según Bloch, dan la Dopa-reacción o tienen la facultad de formar pigmento. Las partes albinóticas del cuy son, evidentemente, distintas de las partes del cuy albino de Castle o de los conejos «rusos», que pueden dar el color blanco o negro según las condiciones, y que en el conejo en cierta condición dan la Dopa-reacción y en otra no la dan (véanse los experimentos de SCHULTZ más arriba).

Cree LIPSCHÜTZ que el experimento de hiperfeminización que permite provocar pigmentacio-

nes intensas y mantenerlas en forma duradera se prestaría bien para un estudio experimental de varios problemas de la pigmentación de la piel. Por tal razón me propuso hacer un estudio más detallado sobre la relación entre la pigmentación de la región mamaria y los colores que de antemano tenían las aréolas y los campos adyacentes de la piel.

* * *

A continuación expone la técnica de la castración y trasplatación testicular y ovárica por él seguida, y unos cuadros con los resultados obtenidos, llegando al siguiente

RESUMEN

Se hizo la trasplatación ovárica intrarrenal en cuyes machos previamente castrados; 28 animales, que resultaron hiperfeminizados en el sentido de la hipertrofia pronunciada del aparato mamario, fueron objetos de observación hasta siete meses después de la trasplatación.

Al observar la transformación mamaria en estos 28 cuyes machos hiperfeminizados por trasplatación ovárica se comprobaron los varios hechos establecidos por LIPSCHÜTZ con respecto a las condiciones de la pigmentación en esta región.

Nunca se ha observado la pigmentación de la región mamaria en un campo de pelaje blanco.

Siempre se produjo la pigmentación negra intensa en la región mamaria en un campo de pelaje amarillo o café, aun cuando antes de la trasplatación no se veía al ojo desnudo color negro de la región.

Se comprueba así la teoría de Bloch, quien considera la producción del fermento como una reacción *local* en un campo predispuerto de la piel.

Se estudió la pigmentación en otros diez animales hiperfeminizados pertenecientes al Museo del Instituto de Fisiología y a sus viveros. En el Museo se encontraron dos casos excepcionales presentando una pigmentación acentuada de la región mamaria situada en un campo de pelos blancos. Al controlar los antiguos protocolos de estos dos animales se reveló que tenían los pezones negros ya antes de la operación de la trasplatación ovárica, comprobándose así de nuevo la teoría de la *predisposición local*.