

**La contribución
de la investigación
bioquímica al
conocimiento médico.**

EDMUNDO CALVA*

“... el objetivo principal del hombre debe ser la humanidad...”

ES INDUDABLE QUE los conceptos establecidos por la investigación bioquímica van formando parte, cada día, del lenguaje en que se analizan y se discuten los problemas de la práctica médica actual. La razón de esta importancia es que la bioquímica está contribuyendo notablemente a entender el funcionamiento de los organismos y por lo mismo está facilitando la explicación de sus alteraciones patológicas y orientando la conquista de nuevos recursos terapéuticos.

La responsabilidad del médico actual, y todavía más la del que tiene el privilegio de ser estudiante de la carrera de medicina, es ahora mayor: responsabilidad para adquirir los conocimientos bioquímicos fundamentales y mantenerse informado en esta disciplina científica; responsabilidad para aplicar estos conocimientos inteligentemente en el ejercicio de su profesión y responsabilidad para contribuir, en la medida de sus capacidades, a la solución de los problemas de la patología que siguen afligiendo a la humanidad.

Para ilustrar la contribución de la bioquímica al conocimiento médico, se comentarán algunos temas tomados sin una selección especial.

METABOLISMO DEL GLUCÓGENO

Hasta hace poco se aceptaba que el glucógeno era sintetizado por la enzima fosforilasa, a través de la misma serie de reacciones postuladas para su degradación. Sin embargo, la relación fosfato/glucosa-1-fosfato, que se

* Jefe del Departamento de Bioquímica, Laboratorios de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Cardiología, México 7, D. F.

encontró relativamente alta en los tejidos, no es favorable a dicha síntesis; además, aunque la adrenalina, en el hígado y en el músculo, y el glucagón, en el hígado¹, activan a las fosforilasa, sus efectos son glucogénolíticos exclusivamente. A partir de los trabajos de los investigadores argentinos Leloir y Cardini², se ha sugerido que el metabolismo del glucógeno sigue las vías señaladas en la Figura 1.

TABLA I

ENFERMEDADES DEL GLUCÓGENO

Tipo	Nombre	Enzima faltante
I	Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa
III	Amilo-1, 6-glucosidasa
IV	Amilo-1, 4-1, 6-transglucosidasa
V	Mc Ardle	Fosforilasa muscular
VI	Hers	Fosforilasa hepática

La aplicación de las drogas específicas con que se cuente en el futuro y de las medidas terapéuticas, serán función del defecto enzimático y podrán variar de un enfermo a otro.

MECANISMOS DE REGULACIÓN DE LAS REACCIONES METABÓLICAS

Cuando se estudian en el tubo de ensayo las enzimas aisladas de los tejidos, se hace evidente que la potencialidad catalizadora de estas moléculas es muchas veces mayor que la observada *in vivo*; por esto es de suponer que dentro de las células, y todavía más en el organismo completo, las vías metabólicas estén gobernadas por factores o sistemas que los mantienen a un nivel moderado en su funcionamiento.

Las hormonas han sido reconocidas desde hace algún tiempo como responsables de tales regulaciones. La adrenalina controla la liberación de glucosa, a partir del glucógeno hepático, por activación de la fosforilasa³. La hormona adrenocórticotropa (HACT) regula la biosíntesis de los corticoesteroides, al parecer por su influencia sobre la fosforilasa específicamente de la corteza suprarrenal⁴.

Más reciente ha sido la comprobación de que algunas vías metabólicas autorregulan su propio funcionamiento. Tomemos el caso, conocido de todos los médicos, de la constancia con que día a día se excreta

la creatinina por la orina. Esta constancia sugiere la acción de un sistema de control y los trabajos de Walker⁵ parecen confirmarlo y definirlo. La creatina, de la cual deriva la creatinina, modera su propia síntesis al inhibir la biosíntesis de la amidinotransferasa, enzima que cataliza la formación del guanidoacetato, precursor a su vez de la creatina. En otras palabras, el producto de una síntesis biológica, la creatina, inhibe o reprime la síntesis de una de las enzimas que intervienen en su formación.

CONOCIMIENTO DE LAS MACROMOLÉCULAS DE IMPORTANCIA FISIOLÓGICA.

Los últimos años han sido testigos de triunfos debidos al ingenio científico, puesto en juego en el estudio de la estructura de las grandes moléculas biológicas. La lista ha sido creciendo, primero fueron las estructuras de la insulina⁶ y de las hormonas de la hipófisis posterior⁷, luego la del glucagón⁸ y de la ribonucleasa⁹ y otras enzimas, y más recientemente de las hormonas de la hipófisis anterior¹⁰.

Todavía más, los químicos están orgullosos, con toda razón, haber logrado ya la síntesis de algunas de estas estructuras: la ocitocina⁷, la vasopresina¹¹ y la hormona adrenocórticotropa (HACT)¹², entre otras.

Todo lo anterior representa un avance para la medicina, puesto que a más de la posibilidad de llegar a conocer cómo actúan las hormonas y las enzimas, se va despejando el camino para que estos compuestos puedan ser modificados en función de sus acciones deseables y limitando sus efectos contraindicados. Además, puesto que los costos de preparación serán menores que los que resultan cuando su origen es biológico, su aplicación clínica no estará limitada por factores económicos.

ENFERMEDADES CONGÉNITAS DEL METABOLISMO

El conocimiento de las enfermedades congénitas, debidas a la ausencia de enzimas o de otras moléculas trascendentes, ha aumentado gracias a las investigaciones bioquímicas. La contribución ha consistido en fijar la lesión molecular precisa en cada caso y proporcionar los métodos de diagnóstico.

Se han corroborado las dos hipótesis posibles para explicar la aparente falta de actividad biológica de las moléculas: o falta algo en la serie de reacciones que conducirían a la síntesis de dichas moléculas o, aun cuando la serie esté completa, se sintetiza una molécula anormal que no tiene la actividad habitual. En el primer caso la sintomatología puede ser:

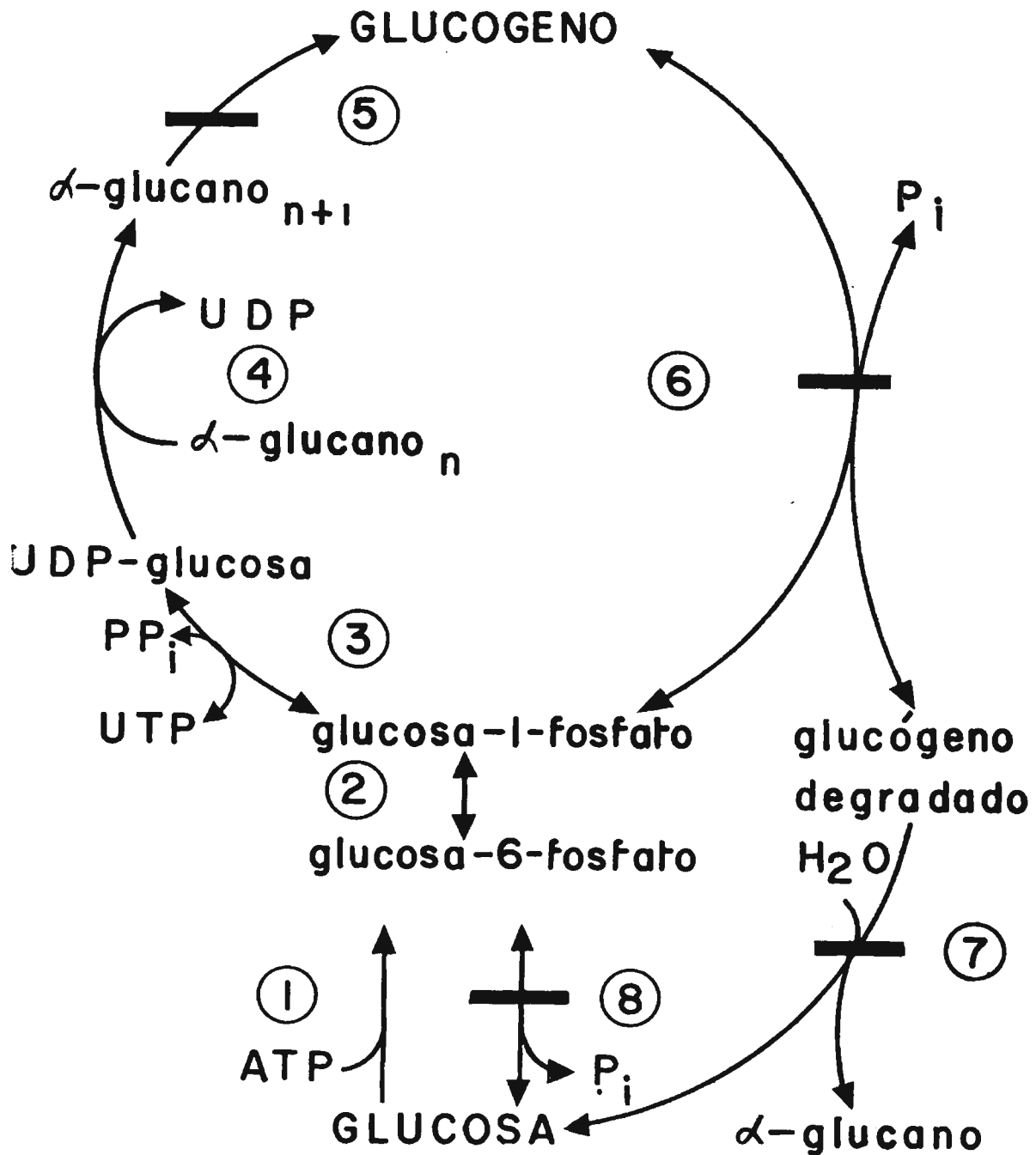


Figura I

Este esquema metabólico, a más de aclarar las dudas planteadas anteriormente, permite que el médico comprenda que hay varias posibilidades por las cuales los órganos acumulan glucógeno y muestra porqué los análisis enzimáticos del hígado de enfermos, en apariencia clínicamente semejantes, pueden revelar diferencias (ver Tabla I).

a) la manifestación de la falta del producto final: caso del albinismo por el bloqueo en la síntesis de melanina; b) la debida a la acumulación de compuestos precursores del producto final: ocronosis y artritis por depósito de ácido homogentísico en la alcaptonuria y c) la ocasionada por la formación en exceso de compuestos sintetizados por una vía colateral, normalmente poco activa: fenilpiruvato, fenilactato, fenilacetato, etc. El que se pueda precisar, en tales casos, la lesión molecular determinante de las manifestaciones clínicas, permite al médico actuar benéficamente. Los casos de síntesis de moléculas similares a las fisiológicas, pero suficientemente diferentes para ocasionar cuadros patológicos, los ilustran las hemoglobinopatías. La hemoglobina S de los glóbulos rojos falciformes difiere de la hemoglobina A de los glóbulos normales por la presencia, en la cadena beta, del aminoácido valina en vez del ácido glutámico¹³ y ésta es la única diferencia molecular entre las 300 fracciones de aminoácidos que las forman. El diagnóstico preciso de la hemoglobina anormal se logra, entre otros métodos, mediante las técnicas de electroforesis en papel¹⁴. Los hematólogos han logrado así un mejor entendimiento de estas alteraciones y aunque todavía se está lejos del tratamiento causal de estas anemias, no escapa el significado de lo ya establecido.

La Tabla II incluye las enfermedades de carácter hereditario en las

TABLA II

ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN LAS CUALES SE HA COMPROBADO
LA FALTA DE UNA ENZIMA

<i>Enfermedad</i>	<i>Enzima faltante</i>
Acatalsia	Catalasa
Albinismo	Tirosinasa
Alcaptonuria	Oxidasa del ácido homogentísico
Bocio familiar (Tipo 3)	Desyodinasas de la yodotirosina
Diarrea infantil	Lactasa
Fenilcetonuria	Oxidasa del ácido homogentísico
Galactosemia	UDPG-galactosa transferasa
Glucógenopatías	(Ver Tabla I)
Hiperbilirrubinemia	Bilirrubina-glucoronil transferasa
Hipofosfatasa	Fosfatasa alcalina
Metahemoglobinemia	Reductasa de la metahemoglobina
Orina jarabosa	Descarboxilasa de los aminoácidos
Orótico-aciduria	Pirofosforilasa del orotidílico
Pentosuria	Reductasa de la L-xilulosa
Xantineria	Oxidasa de la xantina

cuales se ha determinado cuál es la enzima responsable y en la Tabla III se anotan aquellas en las que, sabiéndose originadas por un trastorno metabólico hereditario, no se ha identificado la enzima faltante¹⁵.

A medida que se conocen más y más las vías metabólicas y la complejidad se acentúa, acercándose así a la enorme complejidad de los

TABLA III

ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN LAS CUALES NO SE HA DEMOSTRADO
LA FALTA DE UNA ENZIMA

Acidosis tubular renal familiar	Glicosuria renal
Aciduria beta-aminoisobutírica	Gota
Amiloidosis familiar	Hemocromatosis
Bocio familiar (tipos 1 y 2)	Ictericia idiopática crónica
Cistinuria	Idiociencia amaurotica infantil
Diabetes insípida resistente a la vasopresina	Síndromes adrenogenitales
Enfermedad de Gaucher	Síndrome de Fanconi
Enfermedad de Gilbert	Síndrome de Hartnup
Enfermedad de Niemann-Pick	Síndrome de Hurlers
Esferocitosis hereditaria	Síndrome de Marfan
Fibrosis quística	Parálisis periódica familiar
Fructosuria	Porfirias
Glicinuria	Osteogénesis imperfecta
Glicogenosis generalizada idiopática	Oxalosis
	Xantomatosis esencial familiar

En la Tabla IV figuran los padecimientos caracterizados por la presencia de moléculas anormales¹⁵.

TABLA IV

ENFERMEDADES CONGÉNITAS METABÓLICAS CON ALTERACIÓN
DE UNA PROTEÍNA NO ENZIMÁTICA

<i>Enfermedad</i>	<i>Proteína alterada</i>
Afibrinogenemia	Fibrinógeno
Agamaglobulinemia	Globulina gama
Analbuminemia	Albúmina
Defectos de la coagulación	Varias
Enfermedad de Wilson	Ceruloplasmina (o posiblemente un mecanismo de transferencia enzimática)
Hemofilia A	Globulina antihemofílica
Hemofilia B	Componente plasmático de la tromboplastina
Hemoglobinopatías (incluyendo talasemia)	Hemoglobinas anormales

organismos, asombra el hecho de que el concierto de estas reacciones resulte armónico en la gran mayoría de los ensayos de la naturaleza y que los organismos alcancen su desarrollo entre tantas eventualidades de fracaso a que se antoja están expuestos. Es muy probable que estos últimos, sobre todo los que acontezcan en las etapas iniciales del desarrollo de los sistemas vivientes, nos impidan observar anormalidades debidas a la ausencia de moléculas fundamentales.

El médico que día a día se enfrenta a casos de difícil diagnóstico o a aquellos cuya etiopatogenia no se conoce y por ende cursan sin poder ser modificados por un tratamiento eficaz, es natural que se impacienta porque los bioquímicos no abordan esos problemas inmediatos o porque no lo hacen al nivel del organismo enfermo y que en cambio se ocupan de problemas aparentemente esotéricos y muy alejados de la realidad clínica. Debe convenirse, sin embargo, que estas apariencias se deben a la índole misma de los problemas; que las investigaciones han comenzado muchas veces al pie de la cama del enfermo, en el cuarto de curaciones, en la sala de operaciones, en el campamento sanitario, etc. y que una de las metas estimulantes de la investigación bioquímica es regresar al problema del enfermo, una vez que se han conquistado los conocimientos suficientes en los niveles evidentes de conquista.

REFERENCIAS

1. Sutherland, E. W. y Cori, C. F.: *J. Biol. Chem.*, 188, 531 (1951).
2. Leloir, L. F. y Cardini, C. E.: *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 6340 (1957).
3. Sutherland, E. W. y Rall, T. W.: *J. Biol. Chem.*, 232, 1077 (1958).
4. Haynes, R. C.: *J. Biol. Chem.*, 233, 1220 (1958).
5. Walker, J. B.: *J. Biol. Chem.*, 235, 2357 (1960).
6. Sanger, F.: *Advances in Protein. Chem.*, 7, 1 (1952).
7. Du Vigneaud, V., Ressler, C. y Trippett, S.: *J. Biol. Chem.*, 205, 949 (1953).
8. Bromer, W. M., Sinn, L. G. y Behrens, O. K.: *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 2807 (1957).
9. Spackman, D. H., Moore, S. y Stein, W. H.: *J. Biol. Chem.*, 235, 648 (1960).
10. Shepherd, R. G., Howard, K. S., Bell, P. H., Cacciola, A. R. Child; R. G.; Davies, M. C., English, J. P., Fin, B. M., Meisenhelder, J. H., Moyer, A. W. y Vanden Scheer, J., *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 5051, 5059, 5067 (1956).
11. Popenoe, E. A. y Du Vigneaud, V., *J. Biol. Chem.*, 206, 353 (1954).
12. Hofmann, K., Yajima, H., Yanaihara, N., Liu, T. y Lande, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 487 (1961).
13. Ingram, V. M., *Nature*, 180, 326 (1957).
14. Chernoff, A. I., Minnich, V. y Chongcharonsuk, S., *Science*, 120, 605 (1954).
15. Handler, P., *J. A. M. A.*, 177, 98 (1961).