

«HACIA UNA PATOLOGÍA MOLECULAR»

■ Conferencias del bioquímico y catedrático Alberto Sols

«En el progreso de la Patología Molecular radica una de las claves más importantes para abrir nuevos caminos diagnósticos y nuevas y mejores soluciones terapéuticas en numerosas enfermedades que azotan a la humanidad, desde el cáncer a las enfermedades hereditarias o las infecciosas e incluso a las todavía indefinidas», ha señalado Alberto Sols, catedrático y Director del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, en un ciclo de conferencias titulado «Hacia una Patología Molecular», que impartió en la Fundación Juan March del 4 al 11 de noviembre pasado.

Ofrecemos seguidamente un resumen del ciclo.



ALBERTO SOLS es catedrático de Bioquímica en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y director honorario del Instituto de Enzimología y Patología Molecular del C.S.I.C. Premio Nacional de Investigación en Biología, Premio «Príncipe de Asturias» de Investigación Científica y Técnica, sus investigaciones sobre enzimas —él ha descubierto dos nuevos—, se orientan, entre otros fines, a sentar las bases moleculares del cáncer.

EL NIVEL MOLECULAR EN PATOLOGÍA

En las tres últimas décadas se ha producido una revolución muy importante en la Biología General, concretada en la Biología Molecular. La mayor área de la Biología abierta hoy a desarrollo y profundización está en la frontera médica. Justo ahora, en los comienzos de la década de los ochenta, estamos a las puertas de la molecularización de la Medicina, es decir, de la extensión de la Biología Molecular con la inclusión de la Patología Molecular. Nunca se conocerá toda la Biología hasta no adentrarse en lo patológico. Por ello, cabe afirmar que «Biología Molecular de hoy, Patología Molecular de mañana».

Y en esta era de la Biología Molecular hay que plantearse hasta qué punto las enfermedades tienen una base molecular. Como premisas fundamentales tenemos: a) que el hombre tiene en cada célula nucleada unos 10^5 genes aproximadamente, en-

tre los cuales están los que codifican unos 10^4 enzimas, los agentes de la vida; b) que todos los genes, estructurales y reguladores, pueden sufrir mutaciones, tanto en las células germinales dando lugar a mutantes congénitos heterocigotos u homocigotos, como en células somáticas; y c) que, a este nivel básico de la Patología Molecular invisible, siguen cambios moleculares del organismo. Dichas mutaciones pueden afectar a funciones esenciales, dando lugar a organismos inviábiles, a causa, a su vez, de «abortos invisibles»; a funciones importantes, dando lugar a enfermedades conocidas o todavía sin identificar (no olvidemos que hoy es qui-

zá mayor el número de enfermedades por conocer que el de las ya conocidas e identificadas); o a funciones marginales, que dan lugar a subnormalidades.

Cabe distinguir una serie de jalones fundamentales en los antecedentes históricos que han conducido a las puertas de lo que puede ser la Patología Molecular, desde que en 1897 el alemán Buchner demostrara que los enzimas eran extraíbles y se les podía ver actuar en el tubo de ensayo. En nuestro siglo se descubrieron nuevos datos fundamentales: los errores metabólicos innatos, por ejemplo, o que los enzimas eran cristalizables y estudiables; y que por cada enzima había un gen responsable. Hacia 1950 se dio un salto trascendental: el abordaje químico de Pauling, junto al metabólico de los Cori condujeron al descubrimiento de las primeras enfermedades moleculares. En 1953 se inicia la Biología Molecular y se identifica la estructura general del DNA; en 1955 se abre la puerta a la estructura de las proteínas; en 1961 se descubre el mecanismo de expresión de los genes y de su regulación; y, finalmente, en el ámbito de las enfermedades hereditarias metabólicas, se llega a la obra fundamental *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, editada por J. B. Stanbury, J. B. Wyngaarden y D. S. Fredrickson, que ha contribuido notablemente al frente de lucha contra el avance de dichas enfermedades.

Desde el punto de vista molecular, las enfermedades, entendiendo por tales las situaciones patológicas con manifestaciones clínicas, pueden clasificarse según el esquema adjunto (*).

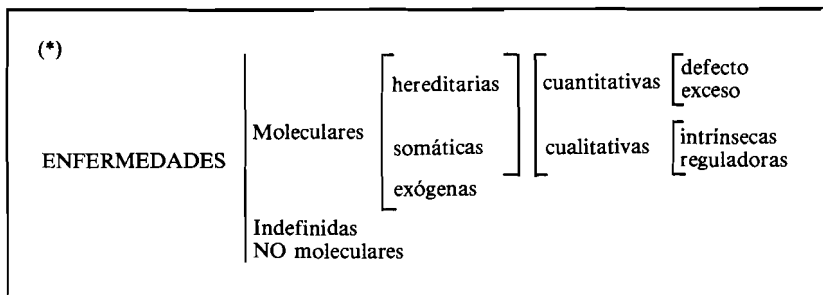
Las enfermedades hereditarias se encuentran en una fase bastante avanzada de conocimiento. En las somáticas se produce una mutación en un gen, en un tejido determinado (el cáncer, por ejemplo); y las

exógenas son las víricas o por toxinas. Muchas enfermedades pueden tener un origen mixto (pueden ser somáticas y exógenas). Tanto las hereditarias como las somáticas pueden ser cuantitativas o cualitativas, a nivel de función del producto de un determinado gen. Las cuantitativas, lo pueden ser por exceso o por defecto. En las cualitativas el cambio cualitativo puede afectar a la regulación de las funciones o a la actividad intrínseca.

Así pues, las enfermedades hoy ya conocidas como moleculares son legión y abarcan grandes áreas de la Patología actual, desde los errores metabólicos innatos a las diabetes, pasando por el cáncer. El cajón intermedio de las indefinidas decrece continuamente con el progreso del conocimiento científico, con lo que cabe esperar que la mayoría pasen a engrosar el bloque de las enfermedades moleculares. ¿Cómo se investiga en Patología Molecular? Son muy útiles los estudios con enfermos en forma concentrada, en grandes centros hospitalarios oficiales, como se hace en Estados Unidos. A un segundo nivel, sería conveniente crear centros especiales para investigación de modelos animales. En este sentido, un escalón interesante de posibilidades estaría en el recurso sistemático a los primates, y particularmente al chimpancé. De hecho, las investigaciones realizadas en Biología Molecular han revelado que muchas de las proteínas humanas son iguales a las de dicho animal.

ERRORES METABOLICOS INNATOS

Veamos algunos ejemplos representativos de enfermedades hereditarias ya identificadas a nivel molecular, es decir, de los llamados errores



metabólicos innatos. La galactosemia es una enfermedad grave por intolerancia a la galactosa. Fue descubierta hace treinta años por el matrimonio Cori, cuando se propusieron indagar qué les ocurría a algunos niños que tenían el hígado muy grande, abarrotado de glucógeno. Pensaron que quizá les faltaba uno de los enzimas que llevan de glucógeno a glucosa que ellos habían descubierto. Y encontraron que les faltaba la glucosa 6 fosfatasa. La enzimología del metabolismo de la galactosa —con el histórico descubrimiento del UDPG— fue descubierta por Leloir en la levadura a fines de los años cuarenta. Kalckar encontró que los mamíferos metabolizan la galactosa igual que la levadura y que la falta del segundo de los tres enzimas implicados era la causa de la galactosemia. De este modo resultó fácil encontrar una terapéutica eficaz: nutrir a los lactantes deficientes con una leche artificial sin galactosa. Hay también casos de deficiencia del primer enzima, que da lugar a una galactosemia benigna —la maligna depende de la «síntesis letal» de galactosa-1-fosfato— y que no parece haber casos de deficiencia del tercer enzima, quizá por terminar en aborto. Con el conocimiento a nivel molecular, la galactosemia ha pasado de enfermedad grave a intrascendente. Y en un futuro próximo ya no habrá que esperar a hacer el diagnóstico tras unos días de trastornos, sino que se podrá generalizar la exploración sistemática de los recién nacidos valorando la uridil transferasa en una gota de sangre del cordón umbilical.

ANOMALIAS POR DEFICIENCIA DE ENZIMAS

Otra enfermedad de este tipo es la fenilcetonuria, que causa deficiencia mental irreversible. Depende de la deficiencia del enzima que cataboliza la fenilalanina (la fenilalanina hidroxilasa) y es fácil detectar tal deficiencia mediante la exploración sistemática de los recién nacidos. Hay una terapéutica dietética eficaz, aunque bastante más compleja que la de la galactosemia, pues como la fenilalanina es un aminoácido esencial, no se puede eliminar de la dieta, sólo reducirlo controlando la dosis, para evitar tanto exce-

sos como defectos. Los deficientes así alimentados tienen un desarrollo intelectual en apariencia normal. Existe también la posibilidad para un futuro de que los deficientes nazcan con algún daño irreversible que podría evitarse por tratamiento dietético de la madre durante el embarazo.

Otro ejemplo ilustrativo, aunque no resuelto, es el dramático problema de la enfermedad de Lesch-Nyhan, que depende de la deficiencia del enzima de recuperación de purinas. Esta deficiencia da lugar a automutilaciones de dedos y labios por el niño afectado. En los casos de alto riesgo, puede detectarse la deficiencia por amniocentesis a los tres meses del embarazo. Con la eventual indicación médica de aborto los padres tendrían la oportunidad de probar otra vez con un 75 por 100 de probabilidades de un nuevo embarazo no patológico. En el futuro cabe pensar incluso que podría llegarse a la identificación sistemática de los heterocigotos con una sistemática alerta en el prenoviago.

Otra anomalía congénita muy curiosa es la deficiencia en la proteína contráctil dineína, que provoca anomalías a primera vista tan dispares como la esterilidad masculina y los trastornos respiratorios constitutivos. Incluso esa deficiencia se traduce también en una inversión del lugar ocupado por las vísceras (el corazón a la derecha, por ejemplo).

Una espléndida convergencia entre los biólogos moleculares y los clínicos se está dando ya en el campo de la talasemia, anomalía hereditaria de la hemoglobina, bastante frecuente en el área mediterránea.

Los animales han llegado a ser dependientes de la ingesta de una serie de biomoléculas cuya abundancia en las fuentes alimenticias normales hacía dispensable su biosíntesis. Ha llegado así a haber una *nutrición molecular*, con dos colectivos: el grupo de las vitaminas (una docena aproximadamente) que, en su mayoría, son precursoras de coenzimas, y un grupo de unos nueve aminoácidos llamados esenciales por el requerimiento nutricional. Se conoce bastante bien el metabolismo de las vitaminas y coenzimas, lo que no ocurre con los requerimientos de aminoácidos esenciales para el hombre y sus bases moleculares, y eso que cientos de millones de hombres

en la actualidad padecen deficiencias nutritivas de ciertos aminoácidos. Las enfermedades por deficiencias vitamínicas en la dieta se conocen bastante bien y se tratan perfectamente. Puede predecirse que para cada vitamina precursora de un coenzima puede haber defectos metabólicos de biosíntesis de éste, algunos de los cuales serán por mala afinidad por la vitamina y, por consiguiente, susceptible de tratamiento eficaz por administración masiva y continuada de suplementos de la vitamina correspondiente. En definitiva, un eficaz desarrollo de la patología de la nutrición molecular en las próximas décadas debería conducir a lo que Pauling denominó «terapéutica ortomolecular», es decir, a la administración de la molécula necesaria en la dosis y por la vía adecuada.

EL CÁNCER, PROTOTIPO DE ENFERMEDAD MOLECULAR SOMÁTICA

Un prototipo de enfermedad somática es el cáncer, indudablemente molecular, que parece implicar una acumulación sucesiva de mutaciones. Un cáncer bien desarrollado precisa de un periodo de incubación de entre diez a veinte o treinta años. El cáncer es un gran problema biológico, a la vez que un grave problema médico y humano. Y sabemos muy poco sobre él; necesitamos el salto genial de un Pasteur o el esfuerzo acumulado de unos cuantos investigadores con talla de Premio Nobel para llegar a desentrañar la naturaleza íntima del cáncer. Falta profundizar seriamente en las áreas de control de la división celular, diferenciación, inmunidad, del porqué mata el cáncer, es decir, en la caquexia o empobrecimiento metabólico del organismo, cuya base molecular se desconoce.

En los dos últimos años ha habido descubrimientos que prometen ser decisivos en el conocimiento de las bases moleculares del comienzo de, al menos, ciertos tipos de cánceres. Gracias a los recientes hallazgos del Doctor Barbacid en Estados Unidos, parece que estamos en el umbral del dominio del conocimiento del cáncer a nivel molecular; y son varias las especializaciones dentro de la Biología Molecular desde las que se puede

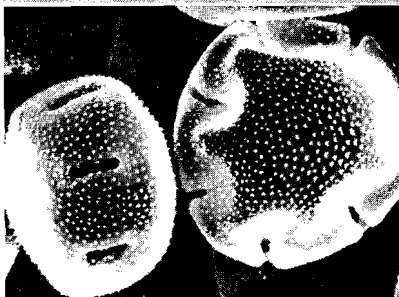
contribuir decisivamente a desvelar los misterios del cáncer. Se han encontrado, por ejemplo, en tejidos humanos normales, unos genes muy parecidos a los oncogenes. Se intenta averiguar la razón biológica de esos protooncogenes, de su acción en el comportamiento normal de las células. Habría que pasar del tubo de ensayo al animal, ya que no se puede hacer con el hombre.

No sería difícil desarrollar una exploración sistemática de diez a veinte enzimas clave en los metabolismos de aminoácidos y nucleótidos, a ex-

FUNDACIÓN JUAN MARCH
CURSOS UNIVERSITARIOS 1982/1983

Hacia una patología molecular

ALBERTO SOLS



NOVIEMBRE

Jueves, 4
EL NIVEL MOLECULAR EN PATOLOGÍA

Viernes, 5
ERRORES METABÓLICOS INNATOS

Jueves, 11
ENFERMEDADES METABÓLICAS
HEREDITARIAS

plorar en las biopsias de tumores humanos. Bastaría para ello media docena de laboratorios especializados en España, cada uno con un analizador automático. Pero, eso sí, habría que empezar por repartir la biopsia quirúrgica entre el laboratorio de anatomía patológica y el de bioquímica. También se debería y podría conseguir pronto llegar al cultivo sistemático de una muestra de la mayoría de los tumores biopsiados; lo que abriría enormes posibilidades para el ensayo experimental

de abordajes terapéuticos. Mientras no se llega a soluciones radicales del problema del cáncer —como la anti-biosis de las sepsis microbianas— la potencialidad práctica de la enzimología y biología celular de las biopsias de tumores es tan grande que debería considerarse urgente su desarrollo sistemático.

En cuanto a las enfermedades moleculares exógenas, mixtas o de etiología no bien definida constituyen la mayor parte de la patología actual. En el ámbito de las víricas (prototipo de enfermedades moleculares exógenas), quedan muchos problemas por resolver a pesar de los avances teóricos y prácticos. Desde el tan común aunque benigno resfriado a las infrecuentes, aunque muy graves hepatitis. Aquí el interferón podría ser una revolución, y su producción masiva por la ingeniería genética está ya sobre el tapete. También figura entre este grupo el cólera, que gracias a la Biología Molecular ha resultado en un perfecto conocimiento de su patogénesis con radicales consecuencias terapéuticas; y que de enfermedad típicamente infecciosa ha pasado a enfermedad típicamente molecular.

Entre las mixtas está la diabetes, que hoy se domina bastante bien con la administración de insulina, aunque queda muchísimo por desenrañar. Del capítulo de las enfermedades indefinidas desde el punto de vista molecular, cabría mencionar el mundo de las neurosis, que tanto afecta al bienestar de la humanidad. Pues bien, es posible que pueda llegarse a algo así como a una Psiquiatría Molecular (aunque probablemente no en las próximas décadas); o sí, si se plantea en serio la fisiología del cerebro humano a nivel molecular.

NUEVOS CAMINOS EN DIAGNOSTICO Y TERAPEUTICA

La Biología Molecular del hombre abrirá nuevos caminos diagnósticos y nuevas y mejores soluciones terapéuticas cuando la colaboración entre biólogos moleculares y bioquímicos clínicos se haga efectiva. Por ejemplo, en el análisis de la sangre: las células de una muestra de sangre —que suelen tirar los bioquímicos clínicos— son un interesantísimo filón diagnóstico y una ventana que

permitiría atisbar otras células menos asequibles.

Uno de los muchos problemas aún inasequibles a la Bioquímica clínica actual es la caracterización inequívoca de heterocigotos (portadores de un gen averiado). Si se abriese un camino potencial por parte de la Biología Molecular, los bioquímicos clínicos podrían intentar hacer asequible dicho camino.

Con respecto a las perspectivas terapéuticas a nivel molecular, hay que resolver las sustitutivas con enzimas y otras proteínas intracelulares. Y en cuanto a las terapéuticas compensadoras, cabe esperar mucho de los avances de la enzimología aplicada, y en este capítulo constituye un modelo interesante la fenilcetonuria a la que hemos aludido anteriormente. Finalmente, están las terapéuticas por moléculas dirigidas. En conjunción con la caracterización de tumores individuales a nivel molecular, la administración de moléculas dirigidas a un tejido particular podría ser un arma decisiva para el tratamiento de algunos cánceres.

En resumen, la Patología Molecular puede y debe ser una de las áreas más fecundas de la Biología Molecular del futuro próximo, al alcance de los jóvenes de ahora. Y no la harán solamente, ni siquiera principalmente, los médicos. En gran parte dependerá de los biólogos moleculares que aborden problemas en la frontera médica, como especialización completa o parcial, permanente o temporal. En España, concretamente, hay una espléndida floración de jóvenes bioquímicos en condiciones de hacer buena Biología Molecular. Nuestra sociedad debería facilitar la bioquimización de nuestra Medicina. Para conseguirlo:

1.º) Debería incrementarse en cantidad y calidad la formación de especialistas en Bioquímica clínica procedentes de Medicina, Farmacia y Ciencias.

2.º) Debería dotarse ampliamente —en personal y medios— buenos departamentos de Bioquímica en la mayoría de nuestras Facultades de Medicina y buenos departamentos de Bioquímica clínica en la mayoría de nuestros grandes hospitales. Y con ello se facilitaría la recuperación eficaz para España de bastantes de los jóvenes biólogos moleculares españoles bien formados actualmente en el extranjero.