

Las Enzimas en hematología*

GUILLERMO SOBERON**

NO ES NUESTRA INTENCIÓN, en el corto tiempo que disponemos para la presentación de este trabajo, revisar, aunque solo fuese de manera somera, los diferentes aspectos de la hematología que están relacionados con la enzimología. De ser éste el caso nos veríamos precisados a tratar el problema tan complejo de la coagulación de la sangre y los trastornos subsecuentes de este mecanismo, ya que, para la conversión de una proteína soluble, el fibrinógeno en la proteína insoluble fibrina que constituye el coágulo, se necesita de la acción secuencial de una serie de enzimas proteolíticas. (También deberíamos mencionar las peculiaridades enzimáticas descritas en los leucocitos, ya que es bien sabido que estos órganos están provistos de una gran actividad metabólica.

Quisiéramos mejor aprovechar la oportunidad que se nos ha brindado para ilustrar con una serie de ejemplos, un concepto que ha surgido a la luz en los últimos años y que encuentra clara expresión en diferentes alteraciones que afectan a los eritrocitos. Nos referimos concretamente al hecho de que la síntesis de diferentes proteínas anormales, sean enzimas o no, se traduce por la aparición de trastornos característicos que constituyen enfermedades ya conocidas desde hace muchos años.

Para entender mejor este tipo de trastornos, es necesario mencionar algunas de las peculiaridades metabólicas del eritrocito. Esta célula es por demás interesante, aunque su función primordial consiste en el transporte de oxígeno desde los pulmones hasta los diferentes tejidos y

* Trabajo presentado en la Mesa Redonda sobre Enzimas en la Medicina. Puebla. Mayo 20 de 1962.

** Depto. de Bioquímica, Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

por ello es que tienen gran concentración en hemoglobina (34% del peso seco), existen numerosas actividades enzimáticas en el eritrocito, muchas de ellas encaminadas precisamente a lograr que la hemoglobina conserve su hierro en estado ferroso, (Fe^{++}), ya que si el hierro de la hemoglobina es oxidado a férrico (Fe^{+++}) y por tanto se transforma en methemoglobina, no es posible que el oxígeno molecular se coordine con el hierro y en consecuencia no puede ser transportado. El eritrocito está incapacitado para sintetizar proteína y carece de ácidos nucleicos, tiene una vida definida (120 días en el humano, 45 días en la rata).

Para preservar la integridad del eritrocito se requiere que exista cierta concentración de Trifosfato de Adenosina (ATP). Este compuesto no puede obtenerse por el mecanismo bien establecido de la fosforilación oxidativa puesto que el glóbulo rojo carece de un ciclo integrado de los ácidos tricarbónicos. El ATP se obtiene a partir del esquema glicolítico. El eritrocito contiene además gran cantidad de ácido 2,3, difosfoglicérico que parece ser el punto de partida de un ciclo metabólico conocido con el nombre de ciclo de Rapaport-Luebering, por medio del cual se puede disipar parte de ATP cuando este compuesto ha sido formado en exceso.

Existe cierta concentración de glucógeno en el eritrocito, es probable que este polisacárido sea sintetizado por la misma vía metabólica que opera en otros tejidos o sea por la acción de la enzima glucógeno sintetasa que utiliza uridil difosfato glucosa, sin embargo, esta posibilidad no ha sido comprobada.

Vivimos en un medio oxidativo, con esto queremos decir que los metabolitos introducidos a un organismo aeróbico son oxidados hasta productos de excreción, proceso que consume oxígeno. En este ambiente la hemoglobina tiende a convertirse fácilmente en methemoglobina de modo que el glóbulo rojo debe contar con sistemas apropiados para efectuar la reacción inversa. En efecto, existen sistemas que reducen la methemoglobina y que utilizan sea difosfopiridín nucleótido reducido (DPNH) o Trifosfopiridín nucleótido reducido (TPNH). Esto significa necesariamente que deben existir actividades enzimáticas capaces de producir este tipo de coenzimas en forma reducida. Entre los que generan DPNH están la deshidrogenasa láctica y la gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa y entre los que forman TPNH se debe mencionar a la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, a la 6-fosfoglicónico deshidrogenasa y a la glutatión reductasa. Por lo demás, se piensa que existe alguna

posibilidad de que el glutatión reducido reaccione en forma directa no enzimática con methemoglobina para formar hemoglobina,

Cuando alguno de los mecanismos descritos no funciona correctamente la cantidad de methemoglobina se encuentra anormalmente aumentada y la sangre adquiere entonces un color café característico, el individuo puede tener cianosis ya que la oxigenación no es adecuada, este trastorno se conoce con el nombre de methemoglobinemia. Se ha descrito que en ciertos casos la enzima methemoglobina reductasa que utiliza DPNH es anormal y también que en otros casos la parte protéica de la hemoglobina está alterada de modo que el fierro tiene mayor tendencia a conservarse en estado férrico, esta proteína se conoce con el nombre de hemoglobina M.

Otro padecimiento característico es aquel que presentan ciertos sujetos en los que hay hemólisis cuando se ingieren drogas del tipo de la primaquina o también cuando se alimentan con habas. En ellos se ha descubierto que la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es anormal y por tanto podemos suponer que en estas condiciones la cantidad requerida de TPNH no puede ser formada, este compuesto se necesita para la formación de glutatión reducido a partir de glutatión oxidado y ya que el glutatión reducido es esencial para la acción de la enzima gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa, si falta ésta última actividad no se puede sintetizar ATP en el esquema glicolítico. Ya se ha mencionado que el ATP es necesario para mantener la integridad de la membrana del glóbulo rojo.

En enfermos con esferocitosis hereditaria se ha visto que dos enzimas del sistema glicolítico no funcionan de manera correcta, ellas son la fosfofructoquinasa y la enolasa. En estas condiciones no se sintetiza la cantidad adecuada de ATP con las consecuencias conocidas.

La síntesis del grupo Heme ilustra también en una serie de alteraciones en las que hay deficiencia de enzimas o de cofactores necesarios para la actividad enzimática. Ya que el piridoxal fosfato, derivado de la Vitamina B₆, es necesario para la formación de ácido delta-amino levulínico, se explica que se presente anemia en casos en los que hay deficiencia de piridoxina. Efectivamente este tipo de anemia ha sido descrita en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, Sánchez Medal, ha referido casos que tienen la peculiaridad de que se trata de hermanos.

Cuando hay deficiencia de ciertas enzimas que se requieren para la conversión de porfobilinógeno hasta protoporfirina III, aparece una

excreción anormal de copro o uroporfirinas III o I, trastornos que son conocidos con el nombre de porfirias y que pueden revestir diferentes modalidades. La intoxicación por plomo o saturnismo produce una inhibición en algunas de estas enzimas de modo que hay también una eliminación aumentada de estos compuestos.

En las hemoglobinopatías lo característico es que la parte proteica de la hemoglobina o sea la globina tiene diferentes propiedades físicas como son su solubilidad y su migración en el campo eléctrico debido a que su composición está alterada. Sorprendentemente en algunas hemoglobinas anormales la alteración es mínima puesto que en ellas ha sido posible demostrar que ha cambiado un aminoácido por otro diferente.

Para algunas de las enfermedades que han sido referidas, aunque bien conocidas durante largo tiempo, ha sido hasta recientemente en que ha sido posible explicar la causa del trastorno. Creemos pues que los ejemplos mencionados ilustran como un pequeño trastorno en alguna de las proteínas que se forman se traducen en trastornos metabólicos que se representan en forma característica como enfermedad. Esto sucede también en otros territorios de la economía humana.