

## MEDICINA AL DIA

### HIGADO Y GENES

#### Hechos y Especulaciones

Dr. Pablo Iñiguez

Profesor de Gastroenterología Universidad Nacional Pedro  
Henríquez Ureña (UNPHU).

Es evidente la enorme importancia que han adquirido la genética y la inmunología en la medicina actual y es difícil predecir hasta donde pueden llegar sus proyecciones futuras.<sup>1</sup>

Cuando hablamos de genes, es lógico que por asociación de ideas, pensemos en la herencia y los órganos reproductores; en cambio ni en los libros de texto ni en las publicaciones gastroenterológicas habituales, encontramos el énfasis debido en cuanto a la importancia del hígado desde el punto de vista genético.

A mi juicio, si vemos al hombre como un ente biológico destinado a preservar su especie, debemos considerar tres aspectos importantes:

1.— La función del espermatozoide y el óvulo, transmitiendo los caracteres hereditarios al organismo que se va a formar.

2.— La misión del hígado, que constituye el mayor reservorio de mensajes genéticos, encargados del mantenimiento de los procesos vitales, en el organismo ya formado.

3.— La misión del sistema retículo endotelial, encargado de mantener la integridad del organismo frente a las agresiones externas.

Para apreciar mejor el papel del hígado como reservorio genético, basta recordar el principio biológico establecido por Beadle y Tatum,<sup>2</sup> de que un gene simplemente corresponde a una enzima. La función del gene es codificar la síntesis de una proteína.

Ninguna otra célula del organismo posee los centenares de enzimas que contiene el hepatocito, involucradas en el proceso de la proteinogénesis y en las múltiples actividades simultáneas que constituyen el milagro de la fisiología hepato-celular.

Más aún, el hepatocito con que nacemos es el mismo que nos acompañará durante toda la vida\*. Esto es, que el hepatocito no representa una célula de carácter transitorio, sino que nace con nosotros y viene dotada de un equipo genético para cumplir su misión durante toda una vida, a menos que un proceso patológico del hígado cambie el curso de los acontecimientos.

Hablando de la célula en sentido general, quiero mencionar dos enzimas relacionadas con la membrana celular.

La permeasa, descubierta por Cohen en 1955 y cuya función es seleccionar las sustancias que deben pasar por la membrana y la lisozima descubierta por Alexander Fleming en 1922.

La lisozima se encuentra en las lágrimas, en la saliva y en el jugo intestinal; su función es destruir la membrana celular de las bacterias agresoras.

Es interesante mencionar que la lisozima extraída de la clara de huevo de gallina, fue la primera enzima y la tercera proteína, cuya estructura molecular fuera completamente dilucidada.<sup>2</sup>

Con relación a la lisis celular, es importante mencionar lo que se conoce con el nombre de lisogenia<sup>2</sup> y que puede describirse en tres etapas:

1.— Penetración de un virus (originalmente un fago) en el interior de una bacteria.

2.— Incorporación de la molécula que constituye el gene del virus, a la cadena de genes en los cromosomas de la bacteria, donde permanece latente.

3.— La liberación en un momento dado, de ese gene, con la capacidad de imponer su propio código, reproduciéndose y perturbando el mecanismo funcional de la célula hasta destruirla.

Este mecanismo ha alcanzado mayor significación, al adquirir vigencia la posible etiología viral del cáncer<sup>3</sup> y quizás participe en procesos infecciosos virales que como la hepatitis aún presentan aspectos cargados de interrogantes.

Antes de que se reconociera el D.N.A. como la estructura del gene, Anderson en 1951, señalaba la idea de que el D.N.A. de un fago introducido en una bacteria, actuara como un "principio transformador", alterando los procesos de síntesis de la célula.

Después de establecerse la naturaleza del R.N.A. mensajero,<sup>4</sup> fue fácil presumir que al penetrar un fago en el interior de una bacteria, puede substituir los mensajes genéticos de la misma por los que tiene codificados el fago.<sup>5</sup>

Según Monod, "lo que es cierto para una E. Coli, debe ser cierto para un elefante".

Esto es, que los mecanismos genéticos deben considerarse equivalentes en los pro-kariotas y en los eu-kariotas.

Por consiguiente, si partimos de este principio, podemos preguntarnos: ¿Hasta donde son valederos esos concep-

\* La neurona comparte esta peculiaridad y también posee una gran cantidad de R.N.A. pero desde luego su misión no es propiamente metabólica sino que de acuerdo a las investigaciones más recientes, participa en la codificación de la memoria.

tos, en lo que concierne al hepatocito durante la hepatitis viral?

Aún no tenemos los conocimientos suficientes para establecer los detalles estructurales de los virus de las hepatitis; pero no hay duda de que la invasión del hepatocito por los virus, representa la penetración de estructuras moleculares con diferentes mensajes genéticos, que pueden desplazar ó reprimir los que normalmente ordenan la fisiología del hígado. Si relacionamos algunos aspectos clínico-patológicos de las hepatitis con los conceptos emitidos, encontraremos situaciones interesantes.

No es una simple coincidencia que las lesiones más severas del hepatocito durante la hepatitis viral, se localizan en el retículo-endoplasmático incluyendo los microsomas cargados de ribonucleínas, cuya misión es realizar la síntesis proteínica de acuerdo con nuestro código genético.<sup>6</sup>

La hipo-albuminemia debida a esta perturbación de los procesos enzimáticos de síntesis, es de fácil interpretación.

Por otra parte, las amino-transferasas que normalmente se encuentran en el hialoplasma, pasan a la sangre circulante hasta alcanzar concentraciones elevadas.

Esto demuestra que las síntesis de estas enzimas se mantiene activa y a la vez recuerda la destrucción de la membrana celular de los prokariotas por la lisozima.

Fuera del hepatocito, los hechos más llamativos y de mayor importancia en la evolución del proceso patológico, son la hiper-gammaglobulinemia y el aumento de colágeno.

La primera constituye la respuesta de los mecanismos inmunológicos; el aumento de colágeno implica una serie de factores que merecen consideración.

Sabemos que el fibroblasto es convencionalmente considerado, como la célula productora de la esclero-proteína y de las sustancias matrices que forman la fibra colágena; sin embargo los trabajos de Langnes y Udenfriend en 1974, evidencian que otras células, incluyendo células epiteliales y tumorales, son capaces de producir colágeno en cultivos de tejidos. Se ha postulado que la des-represión de genes existentes en muchas células pueden inducir a la formación de colágeno. En caso de daño hepático se ha notado aumento del estroma del hepatocito y de colágeno extra-celular, sin presencia de fibroblastos en las cercanías inmediatas.<sup>8</sup>

Es posible que además del aumento de la producción de colágeno, se produzca una tendencia inhibitoria de las colagenasas. Rojkind ha demostrado que la colchicina disminuye los depósitos de colágeno en la cirrosis, aumentando la acción de las colagenasas e impidiendo la formación de microtúbulos en el retículo endoplasmático, que son necesarios para el transporte.<sup>9</sup>

Aún no sabemos por qué una hepatitis evoluciona hacia la curación completa, mientras otra evoluciona hacia la forma crónica agresiva que termina en la cirrosis.

Es posible que la represión completa del virus invasor ó la persistencia de fracciones moleculares activas por deficiencia inmunológica, determinen la diferencia entre los dos procesos evolutivos.

En cuanto a la cirrosis hepática, vale la pena revisar en primer lugar, las diversas concepciones etiopatogénicas, que se han sustentado en diferentes épocas.

Comenzando por el criterio de cirrosis alcohólica,

podemos decir que fue desplazado desde hace tiempo, frente a las evidencias experimentales, que no podían ser enmarcadas en límites tan reducidos. Aunque los efectos hepato-tóxicos del alcohol son evidentes, solamente pueden demostrarse la esteatosis y la necrosis como consecuencias de los mismos, pero nunca se ha podido reproducir experimentalmente la cirrosis, con todos sus componentes, como consecuencia de los efectos hepatotóxicos del alcohol.

Más aún, en algunos conglomerados étnicos abundan relativamente los casos, donde el consumo exagerado de alcohol produce no sólo la inducción enzimática de la alcohol dehidrogenasa, sino que se alcanza una verdadera hipertrofia del parenquima, con enorme capacidad de metabolizar el alcohol y sin evidencia de que se produzca ninguna otra lesión hepatocelular.

No hay duda de que estas peculiaridades sólo pueden explicarse por condiciones genéticas propias de los conglomerados étnicos mencionados.

El concepto de la cirrosis alcohólica fue substituído por el de la cirrosis nutricional, a partir de las observaciones de los efectos lipotrópicos de algunas proteínas.

Pero en este sentido, preferimos transcribir el siguiente párrafo de Thaler "...Después del primer entusiasmo por el origen nutricional de la cirrosis, el péndulo comenzó a moverse en dirección contraria. Este cambio de opinión fue debido a estudios críticos y laboriosos realizados en el hombre. De modo que en la actualidad el concepto de "cirrosis nutricional" no es reconocido por la mayoría de los científicos".<sup>10</sup>

Igualmente significativo es el siguiente párrafo tomado de Sheila Sherlock: "Desde 1940 el estudio histopatológico del hígado mediante la punción biopsia, ha demostrado la transición de la hepatitis viral aguda a la crónica y a la cirrosis. El descubrimiento del antígeno australiano ha dado una base más sólida a las relaciones entre la hepatitis B y la cirrosis".<sup>11</sup>

Con respecto al hígado graso, mis propios trabajos han demostrado la altísima incidencia de esta condición no sólo en los diabéticos, como es bien sabido, sino en los familiares de los diabéticos, aún con glicemia normal, curva de tolerancia a la glucosa normal, sin ser alcohólicos y sin ser obesos.<sup>12</sup>

Puede esperarse que los genes de los diabéticos y de los familiares de los diabéticos que padezcan esteatosis hepática, constituirán en el futuro un excelente material de estudio, desde el punto de vista de la biología molecular.

En lo referente al cáncer del hígado, basta hacer mención de la altísima incidencia del hepatoma en el terreno que le brinda la cirrosis.

Los trabajos de Durán-Reynals demuestran que los efectos producidos por la penetración de virus, sean ó no cancerígenos, varían según los diferentes organismos receptores. Esto es, que desde el punto de vista de la biología molecular, los efectos producidos por los elementos estructurales de un virus, dependerán de las alteraciones que produzcan en las estructuras moleculares del receptor. Si se añade la acción de sustancias cancerígenas, se amplían las variaciones de los efectos.<sup>13</sup>

Si resumimos el contenido conceptual de lo que hemos expuesto y sus consecuencias lógicas, podemos decir lo siguiente:

1.— Que el hígado es un órgano de primerísima importancia desde el punto de vista genético.

2.— Que la hepatitis, la cirrosis y el cáncer del hígado, pueden considerarse en sentido general, como episodios de un mismo proceso evolutivo a punto de partida viral y por consiguiente, esencialmente genético.

3.— Que muchas de las interrogantes que permanecen abiertas con respecto a los procesos patológicos mencionados, deben encontrar sus respuestas en el mejor conocimiento de la genética y en el futuro de la biología molecular.

Sueño aún con el día en que nuestras universidades ofrezcan departamentos de investigación aunque fueren modestos, pero en los cuales alguien tenga el entusiasmo para abordar el estudio experimental de temas tan interesantes.

Muchos de los avances científicos más significativos en la historia de la humanidad, se hicieron en condiciones precarias y con instrumentación poco sofisticada.

Aún recientemente se puede señalar la diferencia entre el nivel tecnológico en que se hicieron los trabajos de L. Pauling, Delbrück y Luria en biología molecular en los E.E.U.U. y Watson, Crick y Perutz en la Gran Bretaña, con el ambiente en que Monod y Jacob en París, hicieron sus aportaciones trascendentales con respecto a los mecanismos de inducción y represión enzimáticas. Estos aportes fueron parte de las grandes investigaciones que culminando en los trabajos de Nirenberg permitieron descifrar el código genético en la síntesis de las proteínas.

Es innegable la ventaja de tener al alcance de la mano los grandes avances tecnológicos que ha logrado el hombre en el siglo veinte, pero también es cierto que la fuerza de

una tradición de investigación en un ambiente académico, constituye un estímulo, para las mentes jóvenes que se desarrollan en ese ambiente.

Desgraciadamente, es esto lo que no ha existido ni existe aún en nuestras universidades y es tiempo sobrado ya de que se busquen los medios para crear centros de investigación verdaderamente activos.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.— Hutton, Richard. *Bio Revolution. D. N. A. and the Ethics of Man Made Life.* 1978.
- 2.— Judson, Horace Freeland. *The Eighth Day of Creation.* 1979.
- 3.— Berg, P. A. *Inmune Response in Acute Virus Hepatitis.*
- 4.— Watson, James D. *The Double Helix.* 1968.
- 5.— H. Weber, M. A. Billeter, C. Weissman. *Viral Replication and Cancer. Studies on the Molecular basis of viral Replications.*
- 6.— Paulson, M. *Gastroenterologic Medicine* 1969.
- 7.— Hans Popper and Geoffrey Kent. *Fibrosis in Chronic Liver Disease. Clinics in Gastroenterology.* May. 1975.
- 8.— Popper, Hans; Paronetto, F. et ass. *Studies on hepatic fibrosis, Lab. investigations. Clinics in Gastroenterology,* 10, 265. 1961.
- 9.— Rojkind, Marcos. *Fibrogenesis in Liver Cirrhosis. Post Graduate Course. American Gastroenterological Ass. New York,* 1973.
- 10.— Thaler, H. *Relations of Steatosis to Cirrhosis Clinics in Gastroenterology,* May. 1975.
- 11.— S. Sherlock. *Viral Hepatitis and Cirrhosis. Clinics in Gastroenterology.* May. 1975.
- 12.— Iñiguez Pablo. *Hígado graso, diabetes y cirrosis. Acta Médica Dominicana, Vol. I, No.6.*
- 13.— Duran-Reynals, M. L. *Viral Replication and Cancer Procedures of the Second Duran-Reynals International Symposium, Barcelona,* 1973.
- 14.— Iñiguez Pablo. *Hígado graso y diabetes latente.*