

FARMACOLOGIA DELS ENZIMS

pel doctor P. PUIG i MUSET

Professor extraordinari del Departament de Farmacologia a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona

Segons aquest concepte, el camp de l'enzimoteràpia, tal com és designada tot tractament que impliqui no sols l'ús directe d'un enzim o d'un coenzim, sinó, segons les paraules d'ABDERHALDEN, «tota pràctica o mesura terapèutica que repercuteixi en l'acció d'un dels enzims de l'organisme».

Sota aquest concepte, el camp de l'enzimoteràpia, tal com és designada aquesta nova terapèutica, és extensíssim. En efecte, hi entren de ple una sèrie de medicaments provinents de la síntesi orgànica com és ara els diürètics, l'acció dels quals consisteix a inhibir l'enzim renal carbònic-anhidrasa, la sèrie d'antidepressius que inhibeixen l'amino-oxidasa, i molts d'altres fàrmacs dels quals la inquietud investigadora actual ha pogut demostrar, en llur acció, una interferència sobre un enzim.

I en el sentit positiu, és a dir, el d'augmentar una acció enzimàtica, també en tenim abundants exemples, com és tot el grup de les hormones, ja que ara resulta que si profunditzem en llur mecanisme d'acció sobre el teixit endocrí específic, trobem que, de fet, l'hormona estimula la formació d'àcid ribonucleic o de la ARN-polimerasa de les cèl·lules específiques, i per aquest mecanisme es produeix ràpidament la resposta de tot el teixit hormonal. Així ha estat demostrat en el cas de l'acció dels estrògens, dels andrògens, dels corticoides, de les hormones del tiroide, etc.

Nosaltres en aquest moment estem treballant amb un altre exemple: l'any 1956 fou sintetitzat i estudiat un fàrmac, la fenil-oxo-oxazolidina, que tenia una acció estimulante. Aquest producte fou utilitzat sense tons de sensacionalisme fins que fa uns mesos als EE.UU. ha estat observat que aquest cos, i només aquest, actua per via enzimàtica estimulante l'ARN neuronal. En conseqüència, aquest producte de síntesi química ha passat a ésser estudiat intensament com a factor pro-enzimàtic.

Com hom pot suposar, per aquests camins —donada la ubiqüitat dels enzims en el metabolisme i funcions orgàniques—, sempre queda la pos-

sibilitat que un dia es demostrí que el fàrmac en aparença més distanciat dels enzims actua estimulant o interferint-se amb un sistema enzimàtic.

Per tant, citem aquest extens grup que segons ABDERHALDEN constitueix un dels grups en què pot ésser dividida l'enzimoteràpia, solament en les paraules anteriors.

Els altres dos grups, segons el vell autor germànic, són l'administració de fraccions prostètiques dels enzims en forma de coenzim o dels seus precursors, i l'administració dels enzims pròpiament dits.

En la utilització dels coenzims i precursors, ens trobem també davant un grup extensíssim, ja que pràcticament tota la vitaminoteràpia pot ésser considerada enzimoteràpia.

En efecte, en estudiar el mecanisme d'actuació de quasi totes les vitamines, hom observa que actuen com a grups prostètics dels enzims. Així, en una de les més ben estudiades, l'aneurina o vitamina B₁, hom va veure que actuava en el metabolisme de l'àcid pirúvic, metabolisme que és dirigit per una carboxilasa, i poc després LOHOMAN I SHULTZER van demostrar que el grup prostètic d'aquell enzim és la vitamina B₁ a l'estat d'ester pirofosfòric. I en l'organisme la vitamina B₁ sempre, abans de la seva actuació metabòlica, és transformada en aquest factor co-carboxil.

En el cas de la vitamina B₂ es repeteix aquest exemple, ja que constitueix la part més específica dels flavín-nucleòtids i flavoproteïnes (entre elles l'anomenat «enzim groc», un dels primers enzims respiratoris, l'aïllament del qual per WARBURG I CHRISTIAN marcà una època en la bioquímica).

I així podríem continuar amb d'altres vitamines fins a arribar a una de les últimes estudiades, la vitamina B₁₂, en la qual la diferència entre la vitamina i la seva forma de coenzim consisteix solament que en aquesta última l'àtom de cobalt és unit a una adenosina.

Proseguint per aquests camins, dintre els nucleòtids sorgeixen tants factors enzimàtics com vitamines. Així, del conjunt de la nicotinamida, de l'adenina, la ribosa i àcid trifosfòric, es forma el coenzim I, denominat DPN i més recentment NAD, coenzim que en aquests moments desperta un gran interès terapèutic ja que segons estudis de l'escola canadenca de HOFFER I OSMON (estudis que nosaltres estem intentant de comprovar aquí, a Barcelona), actua precisament en el malalt esquizofrènic, tot modificant alguns aspectes de la seva personalitat patològica.

Entrem ara en el que podríem denominar grup «autèntic» de l'enzimoteràpia: la utilització d'enzims complets i purs com a medicaments.

Indubtablement, a primera vista sembla molt lògica la utilització d'un component que coneixem que actua en el metabolisme orgànic, com a mitjà terapèutic en les deficiències o disfuncions. Però contra aquesta simple apreciació sorgeixen una sèrie de dificultats pràctiques i teòriques.

En primer lloc, la constitució de quasi tots els enzims és proteínica i de gran complexitat estructural. Aquesta característica implica que la seva obtenció a l'estat totalment pur és marcadament difícil. La cristallització d'un enzim proteic és una filigrana de tècnica que en els seus començaments arribava a ésser «notícia de premsa diària». Doncs bé, fou la falta de puresa allò que impedí durant molt de temps l'ús terapèutic d'aquests magnífics agents. En els llibres recents d'enzimoteràpia, hom troba relacionats els fracassos que, des del començament de segle i fins més enllà dels anys trenta, foren acumulats en els intents d'aquesta nova branca terapèutica. No volem transcriure aquí aquest aspecte anecdòtic, ja recollit en molts llibres, sinó simplement citar-ne un de collita pròpia.

En el n.º 1 dels «Anales de la Academia de Obstetricia y Ginecología y Pediatría», que es publicà a Madrid l'any 1908, el doctor BOURKAIB feia una comunicació sobre l'interès d'utilitzar els enzims proteolítics en el tractament del càncer i, després de glossar-ne les experiències, deia taxativament —en la llengua de Cervantes— això:

«El principal defecto, quizá el único, que presenta el empleo de los fermentos proteolíticos es lo exagerado de su acción, la gran cantidad de tejido neoplástico destruido, y la rapidez de su destrucción, fenómenos que se producen quizá por una absorción de toxinas puestas en libertad, coincidiendo con aquella destrucción, hasta el punto de que en los casos de cánceres antiguos se puede llegar a una auto-intoxicación tal que determina la muerte.»

Fins l'any 1930 no fou cristallitzada la pepsina per NORTHROP, i fins l'any següent la tripsina per KUNITZ. A continuació vingué la de molts d'altres enzims, entre ells, per exemple, la quimotripsina, que fou descoberta i purificada com una substància activa que restava en les aigües mares d'obtenir la tripsina.

Arribà doncs el moment de poder utilitzar aquests enzims, però en contra d'allò que hom podia esperar, el primer d'aquests que fou utilitzat en terapèutica no va ésser un dels productes que acabem d'assenyalar que havien estat cristallitzats, sinó un altre factor enzimàtic de menys antecedents en la història però que portava un intens treball acumulat en poc temps. Aquest producte era fruit dels estudis d'un català situat en la màxima categoria de la investigació als EE.UU. i d'ell el laboratori Wyet va treure totes les normes per a extreure (de testicles de brau) i presentar el primer enzim en forma d'especialitat farmacèutica. Aquest català amb força per a imposar un nou camí terapèutic es deia FRANCESC DURAN I REYNALS, i l'enzim que començà a estudiar aquí a Barcelona amb el nom de «factor de difusió», fou presentat amb el nom genèric de hialuronidasa.

Tots sabem la història, l'ús i les característiques d'aquest enzim, motiu pel qual jo no entraré en la seva descripció, però sí que voldria fer constar

aquesta important contribució del nostre compatriota en el camp actualment brillant de l'enzimoteràpia, que ja és història!

Un segon escull que es presentava en el progrés d'aquesta terapèutica era més aviat de tipus teòric, ja que hom considerava que si la composició d'aquestes macromolècules enzimàtiques era proteínica, es podria pensar que, per llur administració a un animal, o bé s'obtidria una degradació i subsegüent assimilació, com en el cas d'una proteïna alimentària, o bé donaria lloc a una reacció de tipus immunitari amb formació d'anticossos i la rècula de reaccions que això pressuposa.

D'altra banda, teòricament també, quedava el dubte si aquestes macromolècules es podrien difondre fàcilment a través dels humors, teixits o interior de les cèl·lules.

La resposta a aquestes incògnites, com és natural, ha vingut en forma taxativa, a la vegada que sorprenent, de l'experimentació i de l'ús clínic. En efecte, si l'enzim és pur, pot ésser injectat i fins i tot ingerit per animals superiors, els quals presenten tot seguit uns efectes evidents —és a dir, sense destrucció inespecífica— i pràcticament sense donar les reaccions que la seva natura feia témer. És a dir, donen una proporció d'intoleràncies i de reaccions de l'ordre dels altres medicaments no proteics. I per això diem que el resultat ha estat sorprenent. Naturalment, les intoleràncies estan en proporció directa amb el volum de la molècula, de tal manera que, segons la nostra experiència, mentre que la ribonucleasa (que té el pes molecular més baix de tots els enzims) és extraordinàriament ben tolerada (i gairebé igualment ho foren la quimotripsina i la tripsina), no és possible administrar la catalasa (que té un grup prostètic complex i una composició proteica molt elevada) ni endovenosament ni en forma de gota a gota.

Un altre aspecte del màxim interès general en enzimoteràpia és que aquí passa igual que en la vitaminoteràpia o que en l'hormonoteràpia. És a dir, que en moltes ocasions l'actuació que resulta més interessant sembla a primera vista totalment deslligada de la seva actuació específica, o sigui que difícilment hauria pogut ésser establerta «a priori».

Els exemples són molt abundants i un dels que han promogut més polèmica ha estat l'intent d'explicació de com i per què la quimotripsina i la tripsina tenien acció antiinflamatòria. Tòpic realment complicat si tenim en compte que el mecanisme bioquímic de la inflamació és també ple d'incògnites. En resum, hom accepta que els mecanismes poden ésser múltiples, entre ells la dissolució dels microtrombus que fan que es produeixi una zona anòxica com a primer estadi de la inflamació; que es destrueixin alguns pèptids inflamatoris i així mateix que s'activin els factors catepsínics i d'altra natura que normalment eviten la inflamació. En aquests estudis fins i tot hom pensa en una acció inespecífica, és a dir, deslligada

de l'activitat proteolítica i exercida per mitjà de les suprarenals, com succeeix amb altres factors antiinflamatoris. Els assaigs amb tripsina i quimotripsina inactivades de la seva activitat proteolítica, així com els fets en animals suprarenalectomitzats, desferen aquestes hipòtesis i demostraren que l'activitat antiinflamatòria i la proteolítica eren paral·leles.

En altres tipus d'enzims com la trombina, un dels primers utilitzats, l'acció terapèutica semblava lògica si tenim en compte la definició de la seva actuació bioquímica. I així mateix la de la plasmina o fibrinolisisina, com a factor lític contra els coàguls. Però en la seva acció a nivell molecular hom troba que tots dos són uns factors proteolítics, però amb diferències qualitatives i quantitatives. Així, mentre que la trombina o fibrinòferment actua hidrolitzant part de la molècula del fibrinogen —tot alliberant un fibrinopèptid gràcies al qual el fibrinogen residual pot copolimeritzar-se fins a formar el trombus—, la fibrinolisisina o plasmina, en actuar sobre altres seqüències de la molècula, pot conduir a la seva desintegració total, almenys «in vitro».

I aquí passem a un altre aspecte important de l'enzimoteràpia, com és el que les molècules enzimàtiques, a més d'actuar en els humors i espais extracel·lulars, puguin també penetrar a l'interior de les cèl·lules. La primera impressió és negativa, atesos els coneixements que tenim de la membrana cel·lular, la qual només és franquejable per molècules petites i amb càrrega elèctrica definida. Doncs bé, en el cas d'alguns enzims, com és ara la ribonucleasa, l'escola belga del professor BRACHET, i en especial el seu deixeble LUCIEN LEDOUX, demostrà que aquest enzim era capaç de penetrar en una estructura cel·lular ben definida com és l'ou de grana, i altres tipus de cèl·lules.

Però el cas més freqüent és que l'enzim no penetri dins la cèl·lula, per dos motius: 1) perquè el seu volum molecular li ho impedeixi. 2) perquè en la constel·lació enzimàtica que existeix en tota cèl·lula hi hagi antienzims i d'altres factors que regulin el nivell de cada component. Això, per exemple, podem apreciar-ho quan és aplicat un enzim proteolític sobre un teixit necrosat i hom observa fàcilment com només resulten atacats i digerits els residus cel·lulars i resten amb tota la seva vitalitat (augmentada per l'element nutritiu que els és facilitat) totes les cèl·lules que prèviament es trobaven en bon estat. Per això hom ha pogut parlar justament del «bisturí enzimàtic».

Un altre exemple, que ha estat transcendental en la cirurgia oftàlmica, és que, aplicant l' α -quimotripsina a la cambra anterior de l'ull, cap cèl·lula vital no resulta alterada, però en canvi són atacades plenament les fibres zonulars que sostenen el cristallí, fins al punt que aquest queda alliberat. Evidentment, la zònula no és una cèl·lula viva, sinó unes fines fibres d'estructura proteica atacable en les seqüències peptídiques per

l' α -quimotripsina. Puc assegurar que aquest descobriment del doctor BARRAQUER, descobriment que jo he seguit amb detall, ha fet molt de cara al coneixement, a tot arreu del món, de la medicina de Barcelona.

En altres casos, l'actuació d'un enzim no es pot comprendre si prèviament hom no té en compte les característiques de l'element patogen sobre el qual volem actuar. Així, davant una mucositat bronquial, l'acció d'una quimotripsina o d'una desoxiribonucleasa estarà en relació directa amb la quantitat de proteïna o d'ADN que aquella mucositat contingui. I realment l'actitud lògica seria de fer unes determinacions analítiques abans d'instituir un tractament, cosa en completa contradicció amb el sentit de l'estandardització que actualment hom dóna a tot tractament.

En altres aspectes, per a comprendre l'acció d'uns enzims, cal tenir prèviament notícies de quines poden ésser les lesions bioquímiques. Així, en el cas d'utilització de l'hepatocatalasa, independentment dels resultats empírics (que són realment els que compten) no es pot comprendre la seva acció sobre el colesterol, l'àcid úric i d'altres metabòlits, si hom no coneix el significat patogen que alguns processos de peroxidació poden tenir en la seva etiopatogènia. Aquest és un aspecte sobre el qual, en altres ocasions, hem tingut ocasió d'exposar el nostre criteri en aquesta tribuna.