

**L'ACCIÓ TRANSFORMADORA I FIXADORA
EN EL METABOLISME HEPÀTIC**

pel doctor

ALBERT FOLCH I PI

Professor de Farmacologia a l'Institut
Politécnic Nacional. Mèxic

Any 1903. Feia dos anys que August Pi i Sunyer havia presentat la seva magnífica tesi sobre *La vida anaeròbia*¹. Diem magnífica perquè pot llegir-se ara, al cap de més de seixanta anys, i se'n treuen ensenyances i suggeriments, i es veu quantes coses que s'hi intuïen i han esdevingut realitats. Era l'època que la Medicina vivia un clima d'immunologia, diríem de química, més que d'altra cosa; s'acabaven de preparar els primers sèrums eficaços contra diftèria i tètanus; l'ambient era propici a pensar en anticossos, proteïnes complicades, en química de la matèria viva. L'any abans, Fischer havia rebut el premi Nobel de Medicina; Buchner acabava d'iniciar la immunologia, i Hoppe-Seyler emprava l'espectroscopi per a endinsar-se en el coneixement dels pigments de la sang. Feia molt poc (1895) que Pasteur havia mort.

August Pi i Sunyer, tot just «ayudante honorario de Fisiología» de la Facultat de Barcelona, es preparava per guanyar les oposicions que havien de fer-lo catedràtic de Sevilla. I, característica d'ell, sentia l'ambient internacional, sintonitzava —com ara diríem— més que ningú. Pensava, segons les seves mateixes paraules, apropar la Biologia a la Química.

Després de la tesi havia publicat un treball sobre digestió de llevats² i, ensems amb Antoni Raventós, un altre sobre les injeccions intraquídies de cocaïna com a anestèsic. Però tenia l'esperit ple de temes de gran envergadura, com féu durant tota la seva vida científica. Pensava en termes de química —i en termes d'unitat: l'organisme viu era una unitat—, i aquella unitat funcional (que encara no havia rebut aquest nom) presidia tot el seu pensar. Per això no ens ha d'estranyar que treballés en un procés purament químic —el dels colorants del grup de l'hemoglobina— i que considerés el fetge, l'òrgan d'activitats químiques i metabòliques per excel·lència, com un peó solament en el gran joc de les defenses de l'organisme.

El treball que publicà el 1903 porta per títol *Función fijadora del hígado respecto de los productos de desintegración hemoglóbica*; aparegué a la «Gaceta Médica Catalana».

Vegem com estaven les idees per aquell temps, en allò que a fetge es refereix. El fetge era òrgan hematopoiètic en l'embrió. En la vida extra-

uterina, si la clàssica funció digestiva era coneguda i admesa, no es comprenia que un òrgan tan voluminós, i tan important a jutjar per la part que li corresponia en la massa visceral de l'embrió i de l'adult, tingués com a única funció la producció d'unes sals biliars que, disminuint la tensió superficial, facilitessin l'emulsió dels greixos i l'atac d'aquests per les lipases digestives.

Feia uns quants anys que Claude Bernard havia demostrat que era magatzem de glucogen, i que Meissner havia descobert la seva acció en el metabolisme de les proteïnes (uropoiesi). Aquesta darrera era fonamentalment la de prendre el nitrogen de la molècula proteínica i fer-ne urea, el producte d'excreció; era una funció que hom suposava antitòxica (Fischer no havia explicat encara l'estructura aminoàcida, ni es coneixia la desaminació). La funció «antitòxica», ja que unitàriament el fetge era un òrgan «antitòxic», a més d'incloure el sucre i les proteïnes, havia d'afectar els productes de destrucció de l'hemoglobina, substàncies tòxiques. En aquesta funció productora de bilis, com deia Pi i Sunyer, «el residuo del trabajo natural del órgano salía por el aparato digestivo como la urea sale por el riñón».

Certament, els productes de descomposició de l'hemoglobina són tòxics: avui coneixem plenament el mecanisme de la intoxicació en el cas de la icterícia nuclear; sabem que els centres nerviosos sofreixen intensament per l'acció d'aquells pigments. Aleshores la cosa era menys clara. Però Pi i Sunyer, amb aquella barreja de profunditat de coneixements i d'intuïció, insistia que la funció antitòxica del fetge era un procés unitari: en un primer temps, el fetge fixava els productes derivats de l'hemoglobina; en un segon temps els transformava, i així perdien llur toxicitat. El conjunt era solament una faceta de l'antitòxia hepàtica.

D'aquest procés complex, només volia estudiar-ne la primera part, la fixació. La intuïció de Pi i Sunyer era aquesta: el fetge capta les substàncies tòxiques per eliminar-les, eventualment per transformar-les. Anava a estudiar el punt, amb la pobresa de mitjans que significava l'època, i els ben minsos de la càtedra de Fisiologia de la Facultat de Barcelona d'aquells anys.

Com pensaven els fisiòlegs, aleshores, sobre aquests problemes?

L'escola alemanya sostenia que l'hemoglobina es transformava en urobilina en la sang mateixa; un altre grup d'investigadors creien que això passava en els teixits. Sigui com sigui, la transformació era extrahepàtica; el fetge solament eliminava el subproducte, i no tenia altre paper especial.

Els francesos, amb Hayem com a cap visible, sostenien que la urobilina era un pigment anormal, incompletament elaborat. És clàssica la definició: «la urobilina és el pigment del fetge malalt», que durant tants

d'anys ha estat vàlida, i, en certa manera, encara ho és. Un fetge *malalt* s'atura a mig camí en la transformació de l'hemoglobina en bilirubina; i el pigment incompletament elaborat és la urobilina. La part inadequada de l'elaboració correspon al fetge.

Un petit grup d'investigadors, sense demostració objectiva, creia que la producció d'urobilina corresponia al mateix ronyó; cosa absolutament equivocada, en la qual no insistirem.

Així, doncs, la urobilina, pigment fabricat en els teixits o en la sang mateixa, o mig fabricat pel fetge, en ésser eliminada per l'orina demostrava que la cèlula hepàtica estava malalta.

APORTACIÓ DE PI I SUNYER

El nostre fisiòleg considera aquest pigment d'una manera molt diferent i —com sempre— des d'un angle molt més gran i d'un horitzó més ampli. Per a ell, els productes de desintegració de l'hemoglobina, que sense cap dubte són els precursors de la bilirubina i la urobilina, són desintegrats en molts diversos teixits; i els productes de desintegració són *fixats pel fetge*, que els transformarà en bilirubina i els eliminarà. La funció biligènica és part de l'antitòxia general. Si el fetge està malalt, no podrà fixar-los suficientment: restaran a la sang i seran eliminats pel ronyó, entre ells la urobilina.

La funció fixadora del fetge ja s'havia demostrat per diversos productes («el fetge protegeix contra tot el que arriba per la vena porta») i per colorants; l'originalitat de Pi i Sunyer és de demostrar que la fixació enclou *els derivats de l'hemoglobina*. Quan el fetge no fixa bé els productes intermedis (i no es coneixia el sistema reticuloendotelial, integrat molts anys més tard per Aschoff), aquests resten a la sang i passen als teixits, on són transformats en urobilina. Aquesta, molt difusible, és eliminada pel ronyó, perquè els teixits no poden donar abast.

La urobilina, doncs, seria el pigment del fetge malalt, però no pas com volia Hayem, per elaboració incompleta, sinó per fixació imperfecta. El pas dels derivats de l'hemoglobina fins a urobilina era un veritable mecanisme de defensa —com ho era la fixació pel fetge. En la producció d'urobilinúria, en l'aparició del «pigment del fetge malalt» a l'orina intervenien tres factors: 1) insuficiència hepàtica; 2) permeabilitat renal, i 3) acció reductora general dels teixits, transformadora dels pigments en urobilina.

PLA DE TREBALL

Pi i Sunyer no disposava de grans mitjans, que, d'altra banda, en aquella època tampoc no permetien estudis a fons d'aquests problemes. Però sí que podia planejar un estudi experimental per a ratificar la seva teoria. Per això es proposava d'emprar un derivat de l'hemoglobina, i de veure si el fetge normal el fixava i el fetge insuficient el deixava passar per ésser eliminat per l'orina.

Trià l'hematoporfirina, isòmer de l'hemoglobina, perquè era la que més fàcilment podia preparar. Amb sang tractada per sulfúric, i després de recollir el producte amb alcohol etílic, preparà una solució d'hematoporfirina a l'1,5 per 100, en alcohol de 30 per 100.

Injectant a un gos sa 20 ml d'aquesta solució, no surt res per l'orina (estudiada amb espectroscopi, com acabava d'ensenyar Hoppe-Seyler).

Es tractava de veure si suprimint el fetge, o fent-lo insuficient, l'hematoporfirina sortia per l'orina. Suprimir el fetge era, al començament de segle, una feina superior a les forces humanes; havien de passar molts anys fins que Mann i Magath arribessin a fer viure algunes hores els animals sense fetge. De tota manera, Pi i Sunyer ho intentà, però les dificultats foren massa; aleshores es decidí a lesionar químicament i selectivament el fetge emprant fòsfor; en dosi de 0,1 g al dia, barrejat amb aliment, en unes dues setmanes obtenia degeneració hepàtica intensa, corroborada per la histologia. Aleshores repetia la injecció d'hematoporfirina —i aquesta sortia per l'orina.

D'aquesta manera la hipòtesi de Pi i Sunyer es confirmava: l'hematoporfirina sortia per l'orina quan el fetge estava malalt.

Quan la insuficiència hepàtica s'acompanyava d'insuficiència renal, l'hematoporfirina (com els altres productes intermedis del metabolisme de l'hemoglobina) era reduïda a molts llocs de l'economia («en els teixits», deien aleshores) i es feia urobilina, que s'eliminava fàcilment per l'orina, ja que era molt difusible. Pi i Sunyer confirmava el paper del fetge en una experiència *in vitro*, per la qual també s'avançava al seu temps (avui, això no ens impressiona, però seixanta anys enrera era molt notable): posant solució d'hematoporfirina i fetge aixafat a l'estufa, el pigment desapareixia del medi líquid on es produïa la reacció fixadora (i transformadora).

* * *

Què pensem avui del tema estudiat per Pi i Sunyer? Avui sabem moltes coses que aleshores no podien demostrar-se, perquè la riquesa de mitjans disponibles ens permet de marcar les molècules, seguir-les, mesu-

rar-les, i amb seguretat identificar-les. Però si els detalls són molts, la síntesi del problema, la integració del problema, és la que sospità i demostrà Pi i Sunyer.

Avui sabem amb certesa ^{4, 5} que l'hemoglobina se separa en un component pròtid (globina) i l'element prostètic, la porfirina tetrapirròlica hem. El sistema reticuloendotelial trenca el nucli tetrapirròlic i en fa una cadena llarga: la coeglobina; aquesta, perdent el ferro i modificant-se lleugerament, passa a bilirubina.

Aquest procés, com pensava Pi i Sunyer, té lloc als teixits, és a dir, als teixits que avui sabem que estan encarregats de separar el ferro i la proteïna de la molècula hemoglobínica. L'hemobilirubina és soluble en els lípids, i com a tal passa al plasma sanguini; s'uneix a globulines, i per això no surt pel ronyó en circumstàncies normals. En el fetge, la bilirubina-globulina es conjuga amb l'àcid glucurònic i forma mono i diglucuronats solubles en aigua, que donen la reacció directa de van den Bergh i poden sortir per l'orina. Aquests mateixos glucuronats passen al budell, on, per acció de la flora, es transformen en estercobilinogen, isòmer de l'urobilinogen. L'estercobilinogen és absorbit, passa a la porta, i el fetge en part el fixa, en part el retorna al budell per la bilis, però pot sortir pel ronyó: la femta normal té de 20 a 200 mg d'estercobilinogen (que, oxidat, fa estercobilina) dins les vint-i-quatre hores; l'orina normal, uns 4 mg.

* * *

Pi i Sunyer fou un precursor, i amb els mitjans de què disposava deixà establerta la base d'estudis que molts anys més tard serien acceptats unànimement.

Els treballs de van den Bergh, que establiren les dues bilirubines (directa, que ha passat pel fetge, indirecta, que no l'ha travessat) són del 1916. La demostració del paper de fixació del sistema reticuloendotelial d'Aschoff és de la tercera dècada del segle; la «fixació» dels temps de Pi i Sunyer era «l'aclariment» de van Slyke i col·laboradors, concepte creat pel mateix temps.

El 1927, Eilbott ⁶ crea la seva prova de suficiència hepàtica, que consisteix a donar bilirubina per via endovenosa i observar si és retinguda pel fetge o si segueix la sang. Constitueix *the most single sensitive test of all*. Poc temps abans, Rosenthal establí la seva prova de la bromosulfaleïna: un fetge sa reté el pigment; un fetge malalt el deixa al sèrum sanguini. Feia molt poc temps que Delprat ho havia també demostrat amb el rosa de Bengala. Però Pi i Sunyer, molts anys abans, havia assenyalat la importància de la funció *fixadora* del fetge.

Han passat molts anys més; recentment, aquella idea de Pi i Sunyer no ha fet sinó afermar-se. Watson, el 1957, deia que la urobilinúria no era pas per excés de formació del pigment, sinó per fixació hepàtica insuficient. El 1957, Bodansky,⁶ parlant de la intensa urobilinúria dels malalts amb processos hepàtics difusos, deia: «Hem d'admetre que l'urobilinogen format al budell és absorbit per la porta, i la fixació i l'elaboració pel fetge és inadequada; per això surt amb l'orina».

Aquest any 1965, a «Medical Clinics of North America», Levine i col·laboradors⁸, a propòsit de l'eritroblastosi i l'acció tòxica dels derivats de l'hemoglobina sobre els nuclis cerebrals, escriuen que... «la capacitat del fetge per a "destoxicar" (el pigment)... està disminuïda en el lactant, més encara en el prematur». Es tracta, doncs, d'una funció inherent i essencial del fetge, com preveia Pi i Sunyer fa seixanta anys.

A la pàg. 23 de l'article que ens ocupa, explicant com imaginava la desintegració de l'hemoglobina, deia que: «se separan la parte proteínica y la prostética; la primera es arrastrada al *torbellino catabólico* (el subratllat és nostre) y evoluciona o degenera como lo hace toda albúmina o toda globulina». Havien de passar molts anys fins que es parlés del «fons metabòlic comú», el *pool* del anglo-saxons. Aquesta és una d'aquelles frases que es troben en els treballs de Pi i Sunyer que sobtadament brillen, com sortint del context, amb llum pròpia i corprenedora.

«El hígado produce urea porque trabaja, pero no trabaja para producir urea.» Més enllà diu: «Lo fisiológico y lo patológico, aquí como en todo, difieren únicamente en cantidad». Si una frase és plena de doctrina, si representa una veritat com la relativitat en Física o el sistema periòdic en Química, és aquesta. Fixem-nos bé en això: Fisiologia i Patologia són una mateixa cosa. Avui ningú no s'atreveria a negar-ho. Abans de Pi i Sunyer més d'un biòleg —recordeu Claude Bernard— havia pensat el mateix (Grasset, per exemple). Però l'expressió i el fet de dedicar-li tota una vida corresponen a Pi i Sunyer.

Amb la seva tesi i amb el treball que comentem, August Pi i Sunyer inicià la sèrie de treballs que havien de convertir-lo en un dels fisiòlegs més respectats i més profunds del nostre segle. Pasteur havia dit: «Un fet isolat més aviat destorba que contribueix a l'avenç científic». Un fet tan petit com és la retenció de l'hematoporfirina pel fetge, aparentment sense transcendència, portava ja en ell l'essencial del pensament del nostre home: la integritat de les funcions corporals, amb el fi comú de perpetuació i persistència; la unitat funcional, la unitat bioquímica que és la vida.

BIBLIOGRAFIA

1. A. PI I SUNYER. *La vida anaeròbia*. Tesis doctoral, publicada a «Gaceta Médica Catalana», pàgs. 15-112, Barcelona, 1901.
2. PI I SUNYER, A. *Digestión de las levaduras*. «Boletín de la Soc. Esp. de Hist. Nat.», pàgs. 241-246, Madrid, 1902.
3. PI I SUNYER, A., i RAVENTÓS, A. *Peligros inmediatos de la inyección analgesiante intrarraquídea*. «Rev. Iberoamer. de Cienc. Méd.», pàgs. 419-438, Madrid, 1901.
4. SCHLACHTER, D. *Formation and excretion of bilirubin*. «The Med. Clin. of North Amer.», pàgs. 621-628 (1963).
5. H. A. HARPER. «Physiological Chemistry», pàgs. 46-60. Lange, Los Altos, 1961.
6. M. BODANSKY i O. BODANSKY. «Biochemistry of Disease», pàg 409. The Macmillan Co. New York, 1957.
7. WATSON, S. M. *Some challenging aspects of hemoglobin metabolism*. «Ann. Int. Med.», 47: 611 (1957).
8. LEVINE, PH., i POLLACK, W. *Estudios sobre inmunología de la eritroblastosis*. «Clín. Med. N. Amer.», pàg. 1565 (1965).