



■ ¿UN SIMPLE DOLOR DE CABEZA?

San Pablo, Julio César, Enmanuel Kant, Friedrich Nietzsche, George Bernard Shaw y Sigmund Freud sufrieron migraña. Una condición relativamente común que afecta a cerca del 10% de la población.

A pesar de lo común la migraña sigue siendo un misterio para investigadores del cerebro; pero por lo menos se sabe una cosa a ciencia cierta: una migraña es más que un dolor de cabeza. Los síntomas pueden incluir: náusea, palidez, desmayos y aun cambios de personalidad. Los síntomas pueden durar de unas pocas horas hasta varios días (28 días en mi propia experiencia).

Durante 60 años se ha creído (sin ninguna prueba) que las migrañas son causadas por una sobreabundancia de sangre fluyendo a través de los vasos de la cabeza. Esta creencia se está "murriendo" y en reemplazo se sugiere (Michael Moskowitz, Facultad de Medicina Universidad de Harvard, y decenas de otros neurólogos y neurobiólogos) que la migraña se debe a reacciones bioquímicas dentro de los vasos sanguíneos; reacciones que pueden ser disparadas por varias cosas: estrés emocional, fatiga, niveles fluctuantes de hormonas y, en algunos casos, luces extremadamente brillantes (luz del sol reflejada en el pavimento, por ejemplo). Los factores estimulan al cerebro para que libere péptidos o aminoácidos, que inflaman las paredes de los vasos. La inflamación vuelve a los vasos hipersensibles y así, sigue la teoría, un cambio leve (en postura, clima, aún el sacudón de un estornudo) puede dar origen a dolor severo. Aunque se disipe el disparador del dolor, los vasos de la víctima pueden permanecer inflamados y continuar produciendo dolor por varios días.

Las migrañas se producen en familias (70% de los casos informan algún tipo de historia familiar) y también se han ligado a epilepsia. Las mujeres parecen ser más susceptibles que los hombres, especialmente durante la tercera y cuarta década de sus vidas (cuando las fluctuaciones hormonales, asociadas a ciclos menstruales cambiantes son más extremas). La señal para la liberación de los péptidos malditos todavía se desconoce, pero se sospecha, sin embargo, que las migrañas están ligadas a ritmos circadianos, cambios diarios normales en fisiología, metabolismo y comportamiento.

Se han desarrollado varios fármacos nuevos que inhiben la liberación de péptidos. El sumatriptina, uno de los más promisorios, hizo su aparición en los Estados Unidos en abril de 1993, iniciando un tipo de era molecular para la migraña y su tratamiento (Restack R. "Brain by design" *The Sciences* 1993; 33: 27-33). La droga virtualmente no tiene efectos secundarios y puede ser auto-inyectada. Buenas noticias para los migrañosos locales.

Tobías Mojica Ph.D. Instituto de genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional. Santafé de Bogotá, Colombia.

■ LA FIEBRE JURASICA

Biólogos moleculares y particularmente "arqueólogos" moleculares se rieron de las visiones de dinosaurios clonados a partir de las últimas cenizas de los mosquitos sepultados en ámbar en la popular película *Jurassic Park*. Se puede argumentar con dignidad que el DNA está muy dañado, que llevaría siglos unirlo en la secuencia apropiada y que el DNA reconstruido estaría lleno de errores (se puede argumentar además que, aún teniendo el genoma completo y en orden, todavía nadie sabe ni siquiera como hacer una célula, mucho menos un organismo tan complejo como un dinosaurio). En resumen, organismos extintos deben permanecer extintos para siempre. ¿O será que sí? ¡No necesariamente! dicen George O. Poinar (entomólogo) y Raúl J. Cano (microbiólogo) quienes tienen el récord por secuenciar el DNA más antiguo (el de un cucarrón del Jurásico enterrado en ámbar por más de 120 millones de años). Estos dos personajes no creen que se pueda resucitar al *Tyrannosaurus rex* pero que si es posible resucitar un virus o quizás aun una bacteria. Los dos investigadores están dedicados a la tarea de reconstruir un gene (el gene de RNA 16S) de una especie de bacilo que vivió en el estómago de una abeja hace 40 millones de años y piensan que es posible poner esos genes dentro de una especie viviente, pedazo a pedazo hasta que no quede nada del DNA endógeno (¿será posible que esto circunavegue el problema de la reproducción celular y el desarrollo? sólo si funciona). Los investigadores han unido 1.300 de 1.500 nucleótidos posibles y aunque piensan que algunos genes son más difíciles de reconstruir que otros esperan que todo el genoma bacteriano esté "construido en unos cuantos años".

Si la reconstrucción de bacterias se vuelve muy difícil, los científicos ya están pensando en blancos más pequeños, virus. Los más pequeños sólo necesitan ser insertados en una célula que produce partículas virales completas.

Pero ¿cómo aislar un virus antiguo? En teoría es relativamente fácil, pero en la práctica puede ser difícil obtener DNA de buena calidad. La microbiología contemporánea no parece preocuparse mucho por la resurrección de gérmenes antiguos. Es verdad que la mayor parte de los gérmenes no son patógenos y que los laboratorios de investigación (por lo menos en USA) pueden mantenerlos sin que escapen, pero el riesgo no es de ninguna manera cero. En una época (no muy lejana, por cierto) cuando uno hablaba de sus abuelos se refería a los padres de sus padres, en esta época ya no se sabe a qué se refiere la gente.

Tobías Mojica Ph.D. Instituto de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional. Santafé de Bogotá, Colombia.

■ EL GEN SUPRESOR DE LAS METASTASIS TUMORALES

En los últimos diez años se han descrito a por lo menos 100 genes celulares normales, que al ser alterados, adquieren propiedades funcionales dominantes y causan cáncer (oncogenes). También se han descrito por lo menos media docena de genes que al perder su función celular normal, mediante mecanismos recesivos, inducen el fenotipo tumoral (anti-oncogenes). Sin embargo, a pesar de estos grandes avances en la biología del cáncer, es muy poco lo que se conoce sobre los cambios genéticos asociados a la metástasis tumoral. Desde hace tres años se conoce un gen denominado mn23 capaz de suprimir la metástasis de algunos tipos de cáncer (melanoma, seno y cérvix uterino) (Kimura, NJ. Biol. Chem, 1990; 265:15744; Stahl JA. Cancer Res. 1991; 49: 5185). Las funciones bioquímicas del gen nm23 eran hasta el momento desconocidas. En un artículo publicado en la revista Science, de julio de este año, Postel y colaboradores informan que el gen nm23 codifica para una proteína de 17 kD (Postel EH. Science 1993; 261:478-480). Esta proteína presenta dos funciones celulares distintas, por una parte es un factor regulador de la transcripción del proto-oncogen c-myc y por otro lado, es una nucleósido difosfato quinasa (una enzima que produce GTP). Además, se ha observado que esta proteína regula la diferenciación celular y el desarrollo orgánico (Lakso M. Cell Growth Differ 1992; 3:873). Sin embargo, a pesar de

los hallazgos se plantean nuevos interrogantes: ¿por qué un gen supresor de la metástasis tumoral es activador del proto-oncogen c-myc? Además, parece no existir una relación directa entre la actividad de quinasa y la supresión metastásica.

Oscar F. Ramos. M., Profesor Asistente, Instituto de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ EL RECEPTOR PARA EL PARASITO DE PLASMODIUM VIVAX

El grupo sanguíneo Duffy se encuentra presente sobre la membrana de los glóbulos rojos de la sangre. En el humano se había demostrado previamente que el grupo sanguíneo Duffy era necesario para la invasión de los eritrocitos por el plasmodium vivax. Las poblaciones negras de origen africano se caracterizan por la ausencia de este antígeno (Duffy negativos) y su resistencia a la infección por *P. vivax*. En un informe publicado en la revista Science de agosto de este año, un grupo de investigadores dice que el antígeno Duffy es también el receptor para algunos factores quemoatócticos y proinflamatorios que incluyen a la interleukina-8, el factor estimulador para el crecimiento del melanoma, y para una proteína quimiotáctica de los monocitos (Horuk R, Science 1993; 261:1182-1184). La interleukina-8 y el factor estimulador del crecimiento del melanoma bloquean la unión del *P. vivax* al antígeno Duffy, de la misma manera que lo hace un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno Duffy. Los autores proponen que el diseño de drogas estructuralmente similares a la interleukina-8 podrían ser de gran ayuda terapéutica.

Oscar F. Ramos. M., Profesor Asistente. Instituto de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ NUEVAMENTE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La demencia senil antes de los 60 años de edad es poco frecuente; las tres cuartas partes de los casos se presentan en individuos mayores de 65 años. La demencia temprana está asociada tanto a mutaciones del gen que codifica para la proteína precursora del B-amiloide en el cromosoma 21 como a mutaciones de un gen no identificado sobre el cromosoma 14. El equipo de neurobiología, dirigido por el Dr. Roses de la Universidad de Duke, presenta los resultados de un factor de riesgo genético asociado al cromosoma 19 en la enfermedad de comienzo tardío (Corder EH,

Saunders AM, Sttrimatter WJ. *Science*, 1993; 261: 921-923). Este factor genético corresponde a la apolipoproteína-E, un transportador sanguíneo del colesterol, y del cual existen tres alelos en la población humana (E2, E3 y E4). Estos investigadores informan que la dosis genética de la apolipoproteína-E4 está en relación directa con la manifestación y comienzo prematuro de la enfermedad: en aquellos individuos que carecían del alelo E4 solamente se observó un 20% de individuos afectados a edades mayores de los 84 años, en aquellos individuos con un alelo de E4 (heterocigotos) se observó un 47% de casos a la edad de 75 años, en aquellos individuos con dos alelos de E4 (homocigotos) se observó un 91% de afectados a la edad de 68 años.

Debe señalarse que la apolipoproteína-E4 tiene alta afinidad por la proteína B-amiloide depositada en las placas seniles. Los autores discuten que quizás el gen de la apolipoproteína E4 sea un marcador genético ligado a la enfermedad.

Oscar F. Ramos. M., Profesor Asistente. Instituto de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ **INMUNOSUPRESION DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA MEDIANTE LA ADMINISTRACION ORAL DE COLAGENO TIPO II**

La artritis reumatoidea es una enfermedad crónica autoinmune en la cual está involucrado tanto un antígeno de la estructura articular como una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (DR4). La enfermedad se ha podido inducir experimentalmente en animales inmunizados con colágeno tipo II, el mayor componente estructural del cartílago articular. Un grupo de investigadores de la Universidad de Harvard, informa los posibles beneficios inmunosupresores obtenidos con la administración oral de colágeno tipo II en un grupo de 60 pacientes (Trenthan DE, *Science* 1993; 261:1727-1729). El modelo se propuso a partir de experimentos previos en animales con enfermedades autoinmunes (esclerosis múltiple, uveítis y diabetes) en los cuales se demostraba la inducción de tolerancia inmune mediante la administración oral del antígeno inductor.

Los investigadores de Harvard hicieron un estudio doble ciego en 60 pacientes, 28 recibieron colágeno tipo II soluble por vía oral (0.1 mg/día/primer mes y 0.5 mg/día/dos meses siguientes), y 31 recibieron un placebo. Los otros tratamientos farmacológicos pre-

vios fueron suspendidos totalmente antes de iniciar el estudio. Los parámetros demográficos, clínicos y de laboratorio fueron similares en ambos grupos. Los resultados comparativos indican una mejoría clínica significativa (25-30%) en el grupo de pacientes tratados con colágeno tipo II; además en cuatro pacientes se observó remisión completa de la enfermedad. No se observaron efectos colaterales al tratamiento (toxicidad o alergia). La enfermedad puede presentarse de nuevo al suspender el tratamiento.

Los autores discuten que el tratamiento con colágeno induciría células linfoides regulatorias (CD4+) y/o supresoras (CD8+) a nivel del tracto gastrointestinal, las cuales tendrían su efecto inmune supresor sobre aquellas áreas articulares inflamadas. Aunque los autores proponen el desarrollo de drogas enterales a base de colágeno, otros grupos de investigadores están aún incrédulos, y proponen el desarrollo de estudios en grupos de pacientes más grandes y sin antecedentes previos de otros tratamientos inmunosupresores.

Oscar F. Ramos. M., Profesor Asistente. Instituto de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.

■ **POSIBLES USOS FARMACOLOGICOS DE LA MARIHUANA**

La marihuana ha sido utilizada en la medicina tradicional durante muchos años. Hoy día se le reconocen sus beneficios farmacológicos en el tratamiento del dolor, la inflamación, el glaucoma y el espasmo muscular de la esclerosis múltiple. Sin embargo, debido tanto a sus fuertes efectos psicoactivos como a la infertilidad, las utilidades farmacológicas del tetrahydrocannabinol son hoy día limitadas. Sus efectos a nivel del testículo y sistema nervioso central son mediados a través de un receptor (CB1). El Dr. Munro, del Laboratorio de Biología Molecular MRC del Reino Unido, informa la caracterización molecular de otro receptor (CB2) presente en la membrana celular de los macrófagos (Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. *Nature* 1993; 365:61-65). Dicho receptor tiene alta afinidad por el tetrahydrocannabinol y podría mediar los efectos anti-inflamatorios sobre los macrófagos. El desarrollo farmacológico de análogos cannabinoides específicos para el receptor CB2 sería de gran utilidad médica.

Oscar F. Ramos. M., Profesor Asistente. Instituto de Genética. Facultad de Medicina. Universidad Nacional.