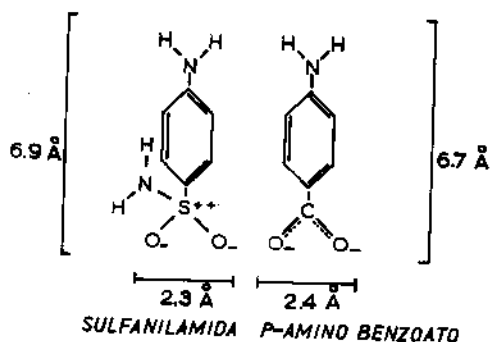


ANTIMETABOLITOS

DR. JOSÉ LAGUNA

EL CONCEPTO de antimetabolitos está ligado de manera estrecha con el de la actividad enzimática. En efecto, la acción enzimática establece que la enzima reacciona con una sustancia —sustrato o metabolito— para formar un complejo intermediario que terminará por romperse y dar lugar a la formación de los productos de la reacción y de la enzima intacta. Aunque las enzimas son moléculas proteicas de gran tamaño, en general se acepta que tienen pequeñas zonas activas, llamadas centros activos, que con frecuencia asientan en el grupo prostético o coenzima. Entre las técnicas que han dado resultados más fecundos en el conocimiento de los caminos metabólicos, se encuentra la del empleo de inhibidores específicos de sistemas enzimáticos. A estos inhibidores pertenecen los compuestos denominados genéricamente antimetabolitos. Es preciso señalar que se trata de inhibidores específicos toda vez que los no específicos ejercen su acción desnaturalizando la proteína enzimática; en cambio, los inhibidores específicos actúan sobre el centro activo de la enzima. En general, estos inhibidores pertenecen a dos categorías: los competitivos y los no competitivos. Cuando la especificidad de la enzima no es absoluta, la enzima puede combinarse con un compuesto parecido a su verdadero sustrato (o coenzima); la enzima queda así bloqueada y se inhibe la acción enzimática; es decir, hay competencia entre el sustrato y el inhibidor para ver cuál se apodera del centro activo de la enzima. Esta ocupación del centro activo depende, en estos casos, de la concentración del sustrato natural y del inhibidor de modo que es posible calcular lo que se llama índice de inhibición, que representa la relación entre la concentración del inhibidor y la del sustrato.

La inhibición no competitiva se registra cuando el bloqueo depende sólo de la concentración del inhibidor y no puede nulificarse con aumentar la concentración del sustrato natural a que sobrepasa la del inhibidor, como sucede en el caso de la inhibición competitiva. Este nuevo tipo de inhibi-



ción implica que la combinación específica del inhibidor con la enzima ocurre en algún punto indispensable para la actividad pero no en el centro activo, donde se hace la combinación con el sustrato.

Esta situación, en principio, representa un ejemplo del problema de interés permanente de las relaciones entre la estructura química y la actividad fisiológica. El concepto de química orgánica de que los mismos grupos funcionales dan las mismas reacciones puede en cierta forma sobreponerse al concepto fisiológico de que las estructuras químicas parecidas producen efectos parecidos o intervienen en reacciones semejantes. Aunque sigue siendo muy difícil explicar a fondo el mecanismo de acción de una sustancia química, por lo que se refiere a estos asuntos de analogía estructural y actividad fisiológica, existen algunos ejemplos que aclaran extraordinariamente el problema. El caso más típico es quizás el del modo de acción de las sulfonamidas, cuya teoría, ideada por Woods y Files, desde 1940, se basa en el hecho de que el ácido p-aminobenzoico, vitamina esencial para el desarrollo bacteriano, antagoniza el efecto curativo de las sulfadrogas. El efecto opuesto, al ser buscado, se reconoció, ya que las sulfas, de hecho, impiden la acción benéfica del ácido. Parecía haber una competencia para utilizar la sulfa o el ácido para la elaboración de un compuesto X, útil para el metabolismo: de allí el nombre de inhibición competitiva. Cabe dudar cómo dos sustancias tan distintas entren en competencia; sin embargo (véanse fórmulas) a pH 7 fisiológico, el ácido está completamente dissociado y se encuentra, al compararlos, que ambos son derivados

de la anilina, ambos tienen en posición *para* un sustituyente que hace que la molécula termine en dos átomos de oxígeno cargados negativamente y, además, las dimensiones globales de las dos moléculas son sensiblemente iguales. La confirmación de esta hipótesis se obtuvo cuando se aisló el compuesto X, con actividad fisiológica que resultó ser, en este caso, el ácido fólico, vitamina cuya estructura contiene ácido p-aminobenzoico y que es mucho más indispensable a las bacterias que a los seres humanos. Experimentalmente se encontró que las sulfas no tienen acción antibacteriana en presencia de ácido fólico y que las bacterias que no sintetizan ácido fólico no son inhibidas por las sulfas.

Ejemplos muy bien estudiados de inhibición competitiva son los de la deshidrogenasa succínica que es inhibida por análogos del ácido succínico como los ácidos malónico, oxálico, glutárico y fenilpropiónico, y la inhibición del metabolismo del ácido cítrico con el fluoracetato.

Entre los ejemplos de inhibidores no competitivos están los iones de plata, mercurio y plomo. Algunas enzimas que contienen iones metálicos esenciales son inhibidas por compuestos que forman complejos con los metales. Los activísimos venenos, el cianuro, el sulfuro de hidrógeno y los nitruros producen inhibición de diversas enzimas que contienen hierro, como la peroxidasa y la catalasa. El fluoruro y el oxalato están en la misma situación. Es por esto que algunos de dichos agentes son tóxicos tan poderosos de manera que la disciplina llamada Toxicología debe entenderse en función del conocimiento de las inhibiciones de reacciones enzimáticas indispensables para el buen funcionamiento del organismo.

Con los inhibidores competitivos también se pueden obtener resultados espectaculares; los antimetabolitos de determinadas vitaminas o aminoácidos son capaces de perturbar profundamente las funciones celulares y llegan a provocar la enfermedad y hasta la muerte en los animales de observación. En ciertas ocasiones se producen reacciones notables por parte del organismo que recibe el antimetabolito el cual reacciona y suele dominar la situación anulando de alguna manera el antimetabolito. Así, se han llegado a producir verdaderas enzimas de adaptación; tal es el caso de la mosca doméstica que desarrolló en determinados sitios del mundo una enzima capaz de desclorinar insecticidas con cloro. Se conocen también cepas de gérmenes resistentes a las sulfonamidas y a los antibióticos más aún, hay gérmenes que llegan a requerir la sulfa o el antibiótico para alcanzar óptimo desarrollo.

El conjunto de investigaciones sobre antimetabolitos se ha encaminado en dos sentidos: 1) el descubrimiento de metabolitos esenciales y de factores de crecimiento necesarios para diferentes especies y 2) la búsqueda

de inhibidores potentes de crecimiento de microorganismos patógenos para el hombre y otras especies. Los antimetabolitos obtenidos de organismos vivos como bacterias, hongos, actinomicetos, etc., se llaman habitualmente antibióticos. Una derivación importante de ese segundo aspecto es el del estudio de antimetabolitos que depriman el crecimiento tumoral. Por ejemplo, ciertos análogos del ácido fólico han resultado activos en el tratamiento de las leucemias y otros tumores.

Pasaremos una breve revista de los campos en que las investigaciones con antimetabolitos han sido más fructíferas o prometedoras.

VITAMINAS.

Niacina. La participación de la niacina en la formación del DPN y TPN, importantísimas coenzimas respiratorias hace que la adición de antimetabolitos de la niacina como el ácido piridin-3 sulfónico, la acetilpiridina, y el ácido 5-fluoronicotónico, la 5-tiazol carboxamida y la isonicotin hidrazida —de gran interés en la actualidad por su actividad terapéutica contra la tuberculosis— produzcan efectos espectaculares. Según los recientes trabajos de Hughes, parece que estos antimetabolitos son incorporados al DPN como si fuera la propia vitamina pero dicha coenzima no es activa y bloquea numerosas reacciones metabólicas.

Tiamina. La lista de antimetabolitos de la tiamina es larga; los más conocidos son la piritiamina; la oxitiamina, y la butiltiamina, que tienen pequeñas sustituciones al núcleo original de la tiamina. Todas ellas producen síntoma de deficiencia de tiamina que se corrigen con la tiamina misma. Se desconoce el mecanismo de acción de estos compuestos; parece ser que la piritiamina inhibe la síntesis de cocarboxilasa en los eritrocitos del pollo pero la cocarboxilasa de los tejidos del pollo no se afecta y la oxitiamina parece desplazar a la tiamina de los tejidos puesto que su administración determina un aumento en la excreción de la vitamina.

Piridoxina. La piridoxina funciona como coenzima de diversas reacciones enzimáticas, especialmente de descarboxilación y transaminación de aminoácidos. El antimetabolito clásico de la piridoxina es la desoxipiridoxina, cuya administración provoca lesiones seborreicas, estomatitis y queilosis, que son sensibles a la administración de la vitamina.

Acido pantoténico. Se han desarrollado diversos antimetabolitos; los más importante son la pantoil taurina, los ácidos alfa o gamma metoxipantoténico y el omega-metil pantoténico. Este último ha servido para definir el papel indispensable del ácido pantoténico en los seres humanos, pues su administración, hecha por Bean y Hodges, determinó un número

de alteraciones clínicas y bioquímicas en seres humanos. Es significativo que baje la actividad acetilante también en seres humanos, dada su importancia como factor accesorio en las reacciones de acetilación por intermedio de la coenzima A.

Biotina. Es de las sustancias más estudiadas desde el punto de vista de los antimetabolitos. Con ella se han demostrado que pequeños cambios estructurales, como la introducción de un radical sulfónico —ácido oxibiotín sulfónico— o el alargamiento de la cadena lateral —homo oxibiotina— nulifican su actividad, mientras que otras modificaciones, como la supresión del azufre cíclico —destiobiotina— u otras no alteran su capacidad biológica.

Ácido fólico. Este representa uno de los ángulos más interesantes de estas investigaciones. Sobre la base de la observación original de que la deficiencia de ácido fólico producía leucopenia se derivó que la inhibición de la producción de ácido pteroilglutámico pudiera reducir la producción de leucocitos. La aminopterina (4-aminopteroil glutámico) y el derivado 9-metil resultaron efectivos antagonistas del ácido fólico. Sin embargo, muchos efectos de la aminopterina no son anulados por el ácido fólico en los animales; parece que se trata de efectos tóxicos. No obstante, diversos tumores hematológicos muestran remisiones de distinta cuantía; el mecanismo involucrado parece residir en una dificultad en la conversión de ácido fólico a folínico; como éste es necesario para la síntesis de purinas al no sintetizarse éstas se provoca un defecto en la formación de los ácidos desoxirribonucleicos cuyo papel en la formación de tejido y en la reproducción celular es de sobra conocido.

Otras vitaminas. De muchas otras vitaminas existen antimetabolitos; se han estudiado a fondo los de la piridoxina-desoxipiridoxina, los del ácido pantotéico, y los de la biotina; para otras, los resultados no han sido concluyentes y todavía se pone en tela de juicio su capacidad para actuar como antagonistas. En tal situación están el ácido glucoascórbico como análogo del ácido ascórbico; el DL,alfa caroteno como antagonista del D-alfa caroteno, el 1,2-metil,4,5-diaminoazobenceno como antagonista de la vitamina B₁₂ y otros.

Antimetabolitos que actúan en el metabolismo intermedio.

Aparte de los ejemplos ya señalados del malonato que inhibe a la deshidrogenasa succínica y el fluoracetato que bloquea el paso de ácido cítrico a ácido cis-aconítico, hay muchos otros de gran interés como los de la actividad de antimetabolitos de los propios aminoácidos naturales. Uno de

estos casos, estudiado a fondo por Elvehjem, Harper y otros se refiere a la competencia entre aminoácidos: cuando se administra un exceso de uno de ellos es capaz de competir con otro que no está en grandes cantidades. Por ejemplo, un exceso de leucina provoca enfermedad en las ratas que se cura añadiendo isoleucina. La leucina compitió pues con la isoleucina y provocó su deficiencia. La proteína del maíz (zeína) y el mismo maíz entero tienen un exceso de leucina: las ratas alimentadas con maíz entero crecen muy poco mientras no se les administra isoleucina extra. Estos ejemplos se pueden multiplicar. De los más recientes es el de la toxicidad de la metionina que puede provocar hígados grasos cuando falta treonina en la dieta.

Existen también antimetabolitos en el sentido convencional: la etionina compete con la metionina y la fenilalanina tiene un antagonista potente en la beta-2-tienilalanina.

También en las bases púricas y pirimídicas se encuentran ejemplos de interés; ya se citaron algunos casos en las consideraciones sobre el ácido fólico. Ejemplos importantes de antimetabolitos de estas bases, algunos usados en el tratamiento de ciertos tumores son la 2,6-diaminopurina, antimetabolito de la adenina, el 5-bromo uracilo, antimetabolito de la timina y la 6-mercapto purina, cuyo interés radica en que ha resultado efectiva en niños con tumores hemáticos resistentes a otros antagonistas, y que parece tener efecto en leucemias monocíticas y a que ha provocado recidivas en algunos casos de leucemias de adultos..

La lista de sustancias con acción antimetabólica va creciendo así, y llega a abarcar campos de gran importancia: en el terreno de la terapéutica se han desarrollado algunos interesantísimos: el Antabus, empleado en el tratamiento del alcoholismo funciona inhibiendo el metabolismo del alcohol: se acumula acetaldehído y se producen gran diversidad de síntomas molestos; los antihistamínicos también representan un paso en firme sobre la base de competencia con la histamina; podríamos incluir en la lista todos los insecticidas —DDT, gammexano, clordano— y herbicidas —ácido 2,4 diclorofenoxiacético— cuya actividad antimetabólica ha permitido combatir con éxito plagas seculares de insectos o plantas nocivas.

Vemos por lo tanto, que los adelantos logrados aprovechando el concepto de antimetabolito extienden sus beneficios a múltiples ramas de la ciencia y las actividades humanas. Para terminar quizás es conveniente señalar un caso cuya trascendencia ha llegado hasta el mismo público, el de los antibióticos, potentes inhibidores del crecimiento bacteriano que son productos naturales elaborados por otros microorganismos. Conviene señalar aquí que la actividad antibacteriana de muchos compuestos bac-

terianos y de algunos sintéticos se debe a sus propiedades detergentes; los alquil sulfonatos, las aminas grasas, los jabones de amonio cuaternario poseen esta propiedad y en la misma situación se encuentran algunos de los llamados antibióticos como la gramicidina S y las tirocidinas que son péptidos naturales muy básicos. También no es un antimetabolito propiamente dicho el antibiótico notatina que no es otro que la enzima glucosa oxidasa que libera agua oxigenada en su reacción, la cual es el agente bactericida.

Con los antibióticos clásicos aún se debe expresar con reserva el conocimiento de su modo de acción. Por ejemplo, con la penicilina, gracias a los trabajos de Cohen y Barner y de Binkley se sabe que provoca una perturbación de la síntesis de proteína, consistente en la imposibilidad de sintetizar desoxirribonucleoproteína. Situación parecida se encuentra en el cloranfenicol; el isómero D (—) treó inhibe la síntesis de proteína sin afectar la síntesis de ácido nucleico.

La estreptomicina (según recientes trabajos de Umbreit), inhibe la reacción de condensación de oxalacetato-piruvato, cuando menos en algunas cepas de *E. coli*. Las tetraciclinas investigadas parecen afectar de preferencia algunas reacciones productoras de energía y actúan separando la oxidación de la formación de fosfatos. En un plan más general, también se ha comprobado que determinan una baja de síntesis proteica.

Algunos antibióticos de actividad antitumoral, como la azaserina o la actinomicina C, han demostrado actividades bioquímicas diversas y resultados clínicos sugerentes o prometedores. Numerosos centros de investigación tienen entre sus renglones de mayor trascendencia el tamizamiento de estos antibióticos con posible actividad antiviral o antitumoral y la atención de la ciencia contemporánea está enfocada a cualquier desarrollo proveniente de esta línea de trabajo, pues aunque las técnicas de estudios con antimetabolitos han dado luces extraordinarias en la elucidación de problemas estrictamente bioquímicos y moleculares, todos tenemos la conciencia muy clara y atenta a que su utilidad incommensurable se ha logrado en el camino del dominio de las infecciones, de las parasitosis y quizás, en algún futuro no muy lejano, de las enfermedades por virus y los tumores malignos.

REFERENCIAS

- Alberty, A. R.: Enzyme kinetics, Adv. in Enzymol. 17:1, 1956.
Binkley, S. B.: Biochemistry of antibiotic. Ann. Rev. Biochem. 24:597, 1955.
Frear, D. E. M.: Chemistry of insecticides, fungicides and herbicides. Van Nostrand, New York, 1948.
Martin, G. J.: Biological antagonism. The Blakiston Co. New York, 1951.
Northey, E. H.: The sulfonamides and allied compounds. Am. Chem. Soc. Monograph Series. Reinhold, New York, 1948.

- Sexton, H.*: Chemical constitution and biological activity. Van Nostrand, New York, 1950.
- Woods, D. D. y colaboradores*: Antimetabolites. Ann. New York, Acad. Sc. 52:1197, 1950.
- Woolley, D. W.*: A study of antimetabolites. John Wiley & Sons, Inc., 1952.
- Work, T. S. y Work, E.*: The basis of chemotherapy. Interscience Publishers, Inc., 1948.