

"LESION METABOLICA" Y FUNCION CEREBRAL*

DR. GUILLERMO MASSIEU H.

EN 1884, Thudichum,³⁵ uno de los pioneros de los estudios químicos del encefalo, decía: "En resumen, es probable que por medio de la ayuda de la química, muchos desarreglos del cerebro y de la mente, que actualmente son oscuros, serán definidos exactamente y sujetos a un tratamiento preciso, y lo que es ahora el objeto de un angustioso empirismo se convertirá en uno de los temas del orgulloso ejercicio de la ciencia exacta".

Tuvieron que pasar cerca de 75 años para que al fin la neuroquímica contase con sólidos indicios que apoyen la predicción de Thudichum; sin embargo, un punto de vista todavía prevaleciente entre algunos especialistas, es que las causas de la mayor parte de las enfermedades mentales deben relacionarse a ciertas experiencias funestas sufridas durante los primeros años de vida del paciente. Tales experiencias, que pudieron ocurrir durante la infancia o aún antes de nacer, predisponen a la enfermedad mental, de tal manera que las tensiones que posteriormente tienen lugar, que a otros individuos normalmente no los afectan, en tales personas desencadenan abiertamente la enfermedad.

El mencionado punto de vista fue fundamentalmente establecido por Sigmund Freud y sus seguidores y posteriormente se elaboró y modificó en lo que fue llamado "el concepto freudiano de las enfermedades mentales". Esta idea es todavía sostenida por muchos psiquiatras de diversa procedencia, aunque existen grupos que se han mostrado renuentes últimamente a aceptar tal concepto.

Según Woolley,⁴⁸ uno de los apoyos más firmes de la postulación del origen "psicológico" de las enfermedades mentales, como opuesta a la causa física, es que en general las personas que las sufren no muestran anomalías anatómicas, macro o microscópicas. El mismo autor⁴⁸ comenta que le llamó particular-

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, leído por su autor en la sesión del 13 de noviembre de 1963.

mente la atención la gran influencia que tuvo esta teoría durante el desarrollo del Segundo Congreso Internacional de Psiquiatría que se realizó en Zurich en 1957. Durante el desarrollo de este evento, varios famosos profesores de psiquiatría, al referirse a la esquizofrenia, repetidamente mencionaron y enfatizaron la citada ausencia de signos anatomopatológicos en los pacientes, para respaldar la conclusión de que el origen de esta enfermedad es psicológico y no físico.

Adhiriéndose en parte a los puntos de vista sustentados por Wooley y otros bioquímicos, en este trabajo serán presentados en forma muy resumida datos experimentales que apoyan la teoría del origen bioquímico de un cierto número de trastornos mentales, en casos en los que no se pueden demostrar anormalidades anatómicas. También coincidimos con el mismo autor cuando expresa⁴⁸ que el propósito de los trabajos que pretenden determinar las causas bioquímicas de algunas enfermedades mentales no es tratar de desacreditar a Freud y a sus seguidores, sino encauzar las ideas dentro de otros caminos y que la atención demasiado exclusiva a la Psicología puede ser tan estéril como el poner demasiado énfasis en la Bioquímica.

CONCEPTO DE "LESIÓN METABÓLICA O BIOQUÍMICA" Y DE ANTIMETABOLITO

En los últimos años se ha desarrollado rápidamente la neuroquímica, como una sub-especialidad de la bioquímica. Desde el punto de vista cualitativo ha sido posible comprobar que en el encéfalo existen componentes similares a los de otros tejidos^{11, 23} aunque también ocurren metabolitos peculiares. Las diferencias son, no obstante, más bien de carácter cuantitativo, ya que algunos componentes se encuentran en el tejido nervioso en cantidad prominente, por ejemplo ciertos tipos de gangliósidos y algunos aminoácidos libres.^{11, 23} Otras sustancias ocurren en pequeña cantidad en el encéfalo, como es el caso del glucógeno.^{11, 23}

Con respecto a los sistemas metabólicos del tejido nervioso la situación es en todo análoga, ya que aunque en el mismo se han demostrado mecanismos de síntesis o de degradación de metabolitos que también se encuentran en otras entidades del organismo, algunas reacciones enzimáticas son más activas en el primero, por ejemplo la descarboxilación del ácido glutámico.^{23, 30} En muchos casos se desconoce en qué medida algunas de las reacciones enzimáticas y de las sustancias que se producen a través de ellas, afectan el funcionamiento de algunas estructuras del sistema nervioso central; sin embargo, en los últimos años ha sido posible establecer que algunos de estos compuestos juegan un papel importante en dicho funcionamiento. En ciertos casos esta observación fue deducida por haberse encontrado un cambio en la actividad de alguna reacción enzimática, que en particular origina o destruye a un cierto metabolito con actividad central, sea una de las llamadas neurohormonas, un aminoácido, etc.; en otras

palabras existe una "lesión metabólica o bioquímica" determinada. El cambio puede ser en el sentido de aumento en la cantidad producida de tales compuestos o en defecto de la misma.

Además de que exista la posibilidad de localizar anomalías de este tipo, una de las herramientas más útiles de la bioquímica moderna es la de inducir una lesión metabólica por medio de inhibidores enzimáticos. Estos inhibidores pueden ser del grupo de los llamados "antimetabolitos", o sea compuestos que tengan analogía estructural con el sustrato que normalmente es transformado por una cierta enzima y que pueden ocupar el sitio activo de ésta, pero que impiden que la reacción siga más adelante, por formarse un complejo enzima-inhibidor inactivo (Figura 1); o bien pueden caer dentro del grupo de inhibidores relativamente inespecíficos que bloquean un grupo químico necesario para la acción catalítica de la enzima.

1) $\text{Enzima} + \text{Sustrato} \rightleftharpoons \text{Complejo Enzima-Sustrato}$.

2) $\text{Complejo Enzima-Sustrato} \rightleftharpoons \text{Enzima} + \text{Productos}$.

1') $\text{Enzima} + \text{Inhibidor} \rightleftharpoons \text{Complejo Enzima-Inhibidor (inactivo)}$.

FIG. 1. Interferencia en la acción catalítica de una enzima por efecto de un inhibidor del tipo de los antimetabolitos.

Como es de sobra conocido, el concepto de inhibición a través del mecanismo metabolito-antimetabolito, fue desarrollado a partir de los hallazgos de Trefouël y colaboradores,³⁸ Domagk¹⁰ y Woods⁴² relativos al antagonismo por el ácido p-aminobenzoico de la acción bacteriostática de la sulfanilamida. Desde entonces, diversos autores, destacando Woolley entre ellos,⁴³ han aplicado este principio en una forma racional y sistemática. En los últimos años este notable bioquímico ha dedicado sus actividades al planeamiento e investigación de antimetabolitos que induzcan cambios en la cantidad de serotonina cerebral.⁴⁸

Hay que reconocer que el conocimiento que se ha adquirido acerca de la acción de algunos compuestos sobre el sistema nervioso central, se ha obtenido a menudo a través de observaciones debidas a la casualidad. Para ilustrar este hecho se pueden citar los hallazgos de Woolley y Shaw^{33, 44, 45, 46, 47} los cuales, al indagar los efectos de antimetabolitos sintéticos de la serotonina como posibles agentes hipotensores y los de otras sustancias naturales análogas estructuralmente de esta neurohormona (alcaloides del cornezuelo del centeno, la harmina y la yohimbina), encontraron que estos compuestos producían signos de esquizofrenia, probablemente a través de antagonismos a nivel de sistema nervioso central. Que la iproniazida tiene acción central estimulante fue un hecho deducido del comportamiento de pacientes tuberculosos tratados con esta droga,⁸ antes de

considerar siquiera sus efectos como inhibidor de la mono-amino-oxidasa (MAO). Los ejemplos de observaciones inicialmente empíricas, como las que se han reseñado, podrían multiplicarse.

El planeamiento de antimetabolitos que potencialmente puedan afectar los mecanismos de síntesis o el catabolismo de sustancias con actividad sobre el sis-

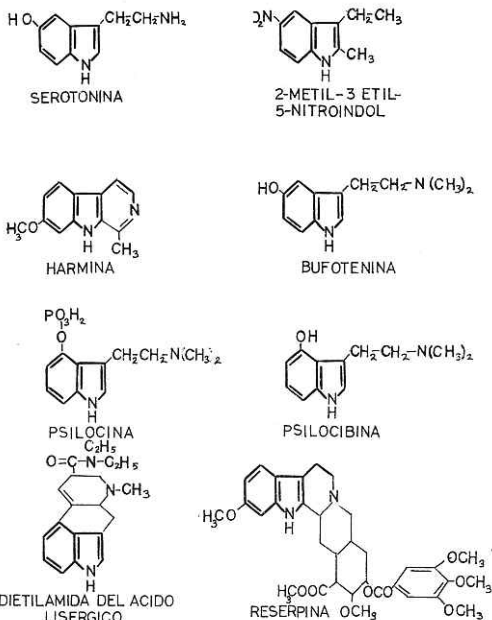


FIG. 2. Estructura química de algunos compuestos indólicos, análogos de la serotonina, cuya administración produce efectos sobre el comportamiento.

tema nervioso central, con el propósito de corregir o inducir una lesión metabólica es una de las actividades que ofrece más interés y posibilidades actualmente, dentro de la bioquímica y la psicofarmacología. Estas investigaciones no solamente tienen importancia en estudios en donde dichos compuestos se utilicen para aclarar el modo de acción de neurohormonas y otras sustancias que afectan el funcionamiento del tejido cerebral, sino también de los mismos pueden derivarse extensas aplicaciones prácticas en la clínica.

Es pertinente recordar en este punto, que ancestralmente y desde luego en forma empírica, dentro de diversos grupos de población se han empleado anti-metabolitos de origen natural. A título de ejemplos, citaremos la práctica de la ingestión de hongos "alucinantes" en México,⁴¹ que contienen los derivados indólicos psilocina y silocibina,¹² los que pueden considerarse como antagonistas de la serotonina y cuya administración produce notables efectos psíquicos. Como es sabido, en la India empleanse variedades de *Rawolfia*, como agentes hipotensores, plantas que contienen la reserpina,²⁵ otro derivado indólico que aparentemente desplaza a la serotonina de sus depósitos y la hace más vulnerable a la acción de la monoamino-oxidasa.²⁷

Para ilustrar la hipótesis de la presencia de una lesión bioquímica como la causa de algunas anomalías en el funcionamiento del cerebro, se describirán únicamente dos ejemplos y en forma muy resumida: 1) la "hipótesis de Wooley de la serotonina", que puede explicar ciertos tipos de esquizofrenia y 2) la deficiencia de ácido γ -aminobutírico como posible causa de algunos tipos de epilepsia cerebral.

LA HIPÓTESIS DE LA SEROTONINA, DE WOOLLEY

Woolley y Shaw^{33, 44, 45, 46, 47} señalaron que algunas enfermedades mentales, tales como ciertos casos de esquizofrenia, pueden ser el resultado de un "error" o lesión bioquímica en el metabolismo de la serotonina. La evidencia experimental que condujo a estos autores a formular esta idea fue su hallazgo de que algunos compuestos naturales o sintéticos, que inducían en individuos normales cambios mentales semejantes a los que se observan en el curso de la mencionada enfermedad, eran realmente antimetabolitos de la serotonina. Entre tales compuestos se pueden incluir el 2-metil-3-etil-nitroindol, la dietilamida del ácido lisérgico, la harmina, la bufotenina y la psilocibina. Todas estas drogas tienen las siguientes propiedades en común: 1) analogía estructural con la 5-hidroxitriptamina; 2) la propiedad de interferir con la función biológica de la serotonina; 3) producir cambios mentales en individuos normales similares a los que se encuentran en los esquizofrénicos.

Woolley y Shaw^{46, 47} sugirieron que la inducción de cambios mentales por medio de drogas como las mencionadas es el resultado de interferencias con la función de la serotonina cerebral y por consecuencia, la anomalía psiquiátrica en los esquizofrénicos podría ser la consecuencia de un error metabólico de esta neurohormona en el tejido. Woolley y Campbell⁴⁹ postulan que tal error no es originado por ningún agente tóxico, sino simplemente es debido a una falla enzimática en la producción y la utilización de la serotonina, tal como la diabetes mellitus puede ser el resultado de la interferencia en la producción y en la función a nivel celular de la insulina.

Posteriormente, la hipótesis de Woolley y sus colaboradores fue sustentada cuando se encontró que dos medicamentos tranquilizadores, la reserpina y la cloropromazina, interferían la función de la serotonina. Pletscher, Shore y Brodie²⁷ demostraron que la reserpina desplaza a la neurohormona de los tejidos que la contienen. Benditt y Rowley⁶ observaron que el tratamiento de intestino aislado con cloropromazina lo insensibiliza contra la acción estimuladora de la contracción de la 5-hidroxitriptamina.

Además, la idea de que los estados depresivos pueden ser el resultado de la deficiencia cerebral en esa amina, ha obtenido el apoyo de los resultados del uso en la clínica de medicamentos que inhiben la MAO, tales como la iproniazida (Marsilid) y la nialamida (Niamid). Estos compuestos, al impedir parcialmente la destrucción de la neurohormona en el tejido, elevan su concentración y alivian algunos tipos de estados depresivos. Por otro lado, la administración de estos bloqueadores de la MAO a esquizofrénicos, por lo general agrava los síntomas de la enfermedad. Hay que hacer notar que los inhibidores de la MAO también inducen a la elevación de los niveles de adrenalina, noradrenalina y otras aminas que pueden afectar el comportamiento, de modo que sus efectos no son del todo claros. Woolley⁴⁸ ha señalado que los resultados del tratamiento con ese tipo de inhibidores son compatibles con la hipótesis de que ciertos casos de depresión pueden tener su origen en la carencia de serotonina, pero no la prueban.

EPILEPSIA Y DEFICIENCIA DE ÁCIDO γ -AMINO BUTÍRICO CEREBRAL

Pese a que en ciertos casos se ha podido comprobar la presencia de signos histopatológicos en focos epilépticos,²⁶ estudios posteriores han demostrado que estos cambios histológicos no son consistentes e necesariamente presentes en tales focos.

La afirmación anterior es notablemente cierta en casos de focos epilépticos del lóbulo temporal, los que comprenden más de la mitad de todos los ataques focales y los del grupo de petit mal. Cuando esta situación se relaciona con el hecho de que el fenómeno neurofisiológico observado se basa en eventos de tipo químico, emerge gradualmente el concepto de lesión bioquímica.

Entre las lesiones metabólicas o bioquímicas que pueden ser la causa de convulsiones epileptoides, es posible considerar la deficiencia de la concentración cerebral de ácido γ -aminobutírico (AGAB). Esta condición suele ser la consecuencia de la deficiencia tisular de fosfato de piridoxal, un derivado de la vitamina B₆ (piridoxina) que es la co-enzima de la descarboxilasa del ácido glutámico que produce el AGAB.^{2, 20, 36} A este aminoácido se le han atribuido las funciones de un moderador o inhibidor de la actividad neuronal.^{5, 14, 28}

El mecanismo de formación y de catabolización del AGAB se anota en la figura 3. La deficiencia de AGAB en el tejido encefálico puede presentarse no

sólo por carencia de vitamina B₆ en la dieta, sino también mediante el tratamiento con inhibidores de la descarboxilasa del ácido glutámico, tales como ciertas hidrazidas convulsivantes (Killam y colaboradores^{17, 18, 19}), o bien administrando antimetabolitos de la piridoxina.^{2, 20} En ambos casos se pueden inducir convulsiones.

En humanos se han descrito casos de estados convulsivos por deficiencia de piridoxina. Hunt y colaboradores,¹³ por ejemplo, describieron el caso de una

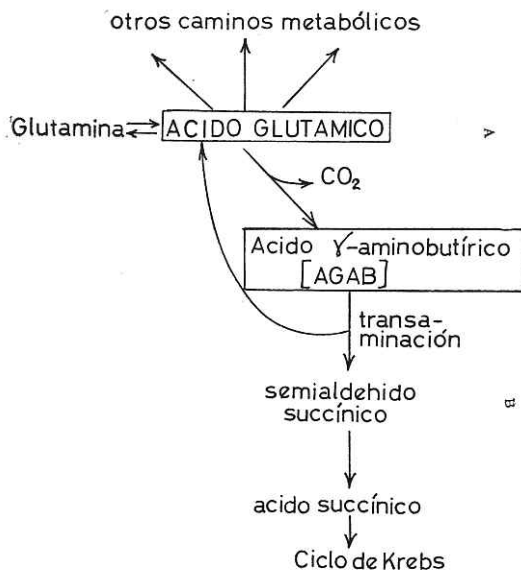


FIG. 3. Esquema que indica las reacciones de síntesis y de degradación del ácido γ-aminobutírico.

niña que presentaba convulsiones por falta de derivados de esta vitamina en sus tejidos; cuando carecía del suplemento diario de este factor, se precipitaban los ataques. Por otro lado, Jinnai y Mori¹⁵ encontraron decremento en los niveles de AGAB en biopsias de corteza cerebral de epilépticos. Además Tower³⁷ ha tratado epilépticos con dosis elevadas de AGAB y en algunos casos obtuvo la abolición casi total de los ataques, aunque se sabe que la barrera hemato-encefálica es casi impermeable al paso del aminoácido.

Los datos anteriores y otros de la literatura no citados en este trabajo, sugieren que en ciertos estados convulsivos la lesión metabólica determinante es realmente la deficiencia en la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico en el cerebro, con la consecuente disminución del nivel de AGAB en ciertas áreas del mismo.

Un camino adecuado para incrementar la concentración cerebral de dicho aminoácido, es la inhibición de la enzima que inicia su catabolismo, o sea la transaminasa γ -aminobutírica- α -cetoglutarica (Figura 3). Merced al empleo de los siguientes bloqueadores, todos los cuales pueden penetrar la barrera hemato-encefálica, ha sido posible lograr este objetivo: hidroxilamina,^{4, 31} ácido 2,4-diaminobutírico;¹⁶ ácido amino-oxiacético⁴⁰ y la γ -hidrazida del ácido L-glutámico.²¹

Conforme a lo previsto, la hidroxilamina ha mostrado tener acción anticonvulsivante, contra agentes del tipo de la picrotoxina, el metrazol o el electrochoque.³¹ Sin embargo dicho compuesto no protege contra las convulsiones inducidas por la tiosemicarbazida;³ en cambio el ácido amino-oxiacético sí exhibe propiedades de anticonvulsivante frente a dicha hidrazida.⁹ El ácido 2,4-diaminobutírico y la γ -hidrazida del ácido glutámico no manifiestan acción anticonvulsivante cuando los animales tratados con estos compuestos se someten al tratamiento con tiosemicarbazida, metrazol o electrochoque.^{24, 32, 34} El hecho de que la mencionada γ -hidrazida del ácido L-glutámico no sea un anticonvulsivante podría explicarse porque esta droga también bloquea a la descarboxilasa del ácido glutámico en una medida considerable, aunque este efecto es menos notable que el ejercicio sobre la transaminasa del AGAB.²²

Recientemente y a través de una estrecha colaboración entre el Departamento de Bioquímica del Instituto de Biología de la Universidad Nacional Autónoma de México y los Departamentos de Química Orgánica y de Fisiología Comparada de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, fueron investigados los efectos de varios antimetabolitos del AGAB como inhibidores de la transaminasa del mismo y como anticonvulsivantes. Los compuestos fueron diseñados y sintetizados por el Dr. Guillermo Carvajal como pirrolidinonas, compuestos cíclicos, que por ser poco polares, pueden atravesar la barrera hemato-encefálica y abrirse en el tejido cerebral, en cuya forma manifiestan su carácter de antimetabolitos del AGAB (figura 4).

La 5-etil-5-fenil-pirrolidinona inhibió competitivamente a la transaminasa del AGAB y mostró un notable efecto anticonvulsivante frente a los siguientes agentes: metrazol, tiosemicarbazida y electrochoque (Carvajal y colaboradores;⁷ Russek y colaboradores).³² No obstante, los animales tratados con dicha pirrolidinona no mostraron cambios apreciables en el nivel de dichos aminoácidos en el encéfalo completo.

Los trabajos que se han reseñado y otros no citados en esta breve revisión,

indican que más que el nivel de AGAB en el cerebro, el bloqueo de su transaminasa puede ser el factor determinante en la acción de algunos anticonvulsivantes. La evidencia experimental obtenida refuerza desde luego la hipótesis de que dicho aminoácido y/o el sistema metabólico en el que está involucrado, tienen

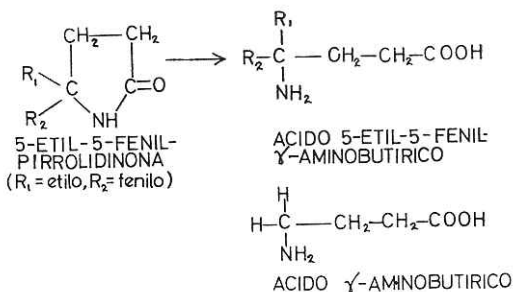


FIG. 4. Ruptura de la 5-etil-5-fenil-pirrolidinona para formar el correspondiente antimetabolito del ácido γ-aminobutírico.

un papel importante en la excitabilidad de las neuronas. Una falla en la producción o en la utilización del AGAB implica una verdadera lesión metabólica, factor que puede afectar dicha excitabilidad.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En años recientes ha venido recibiendo apoyo experimental la hipótesis de que la causa de algunas alteraciones en el funcionamiento del cerebro es la presencia de "lesiones metabólicas o bioquímicas". Estas pueden consistir en la disminución o en el aumento de la actividad de un determinado sistema enzimático a través del cual se forma o se destruye una sustancia con actividad central.

Una de las armas con las que se cuenta actualmente es la posibilidad de corregir una lesión metabólica mediante el empleo de inhibidores de enzimas, que exhiban alta especificidad. El planeamiento y estudio de inhibidores, especialmente del tipo de los llamados antimetabolitos, ha mostrado ser productivo tanto desde el punto de vista de la investigación pura, como de sus posibles usos prácticos. El estudio y la aplicación de drogas que tengan efectos sobre las funciones del sistema nervioso central, está superando con rapidez la fase empírica para llegar a la etapa de su estudio sobre bases estrictamente científicas. Diversas disciplinas concurren a este fin con sus esfuerzos y una de las más importantes es sin duda la bioquímica y su reciente sub-especialidad, la neuroquímica.

Como una aplicación de los criterios arriba señalados se discuten dos ejem-

plos: 1) la hipótesis de Woolley relativa a que la causa de algunas psicosis es un "error" o "lesión" en el metabolismo de la serotonina y 2) la hipótesis de que el origen de ciertos estados epilépticos se debe a un defecto o "lesión" en la formación del ácido γ -aminobutírico cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Awapara, J., A. J. Landua, R. Fuerst, and B. Sale, *J. Biol. Chem.*, 187: 35, 1950.
2. Bain, J. A. and H. L. Williams En: *Inhibition in the Nervous System and γ -Aminobutyric Acid*. Editor, E. Roberts, Pergamon Press, Oxford, pág. 275, 1960.
3. Baxter, C. F. and E. Roberts, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 101: 811, 1959.
4. Baxter, C. F. and E. Roberts, *J. Biol. Chem.*, 236: 3287, 1961.
5. Bazemore, A., K.A.C. Elliot and E. Florey, *J. Neurochem.*, 1: 334, 1957.
6. Benditt, E. P. and D.A. Rowley, *Science*, 123: 24, 1956.
7. Carvajal, G., Massieu H. G., Tapia R. y Russek, M. Datos no publicados
8. Crane, G. H., *Am. J. Psychiat.*, 112: 494, 1956.
9. Da Vanzo, J. P., M.E. Greig y M.A. Cronin, *Am. J. Physiol.*, 201: 833, 1961.
10. Domagk, G., *Deut. med. Wochschr.*, 61: 250, 1935.
11. Folch-Pi, J. and F.N. Le Baron. En: *Metabolism of the Nervous System*. Editor, D. Richter, Pergamon Press, London, pág. 67, 1957.
12. Hoffmann, A., R. Heim, A. Brack, H. Kobel, A. Frey, H. Ott, T. Petrzilka and F. Troxler, *Helv. Chim. Acta*, 42: 1557, 1959.
13. Hunt, A.D., J. Stokes, W. W. McCrory y H.H. Stroud, *Pediatrics*, 13: 140, 1954.
14. Iwama, K. and H. H. Jasper, *J. Physiol.*, 138: 365, 1957.
15. Jinnai, D. and A. Mori, *Acta Medicinæ Okayama*, 14: 145, 1960.
16. Kessel, D., *Fed. Proc.*, 18: 258, 1959.
17. Killam, K.F., *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 119: 263, 1957.
18. Killam, K.F. and J. Bain, *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 119: 255, 1957.
19. Killman, K. F., S. R. Dasgupta and E. K. Killiam. En: *Inhibition of the Nervous System and γ -Aminobutyric Acid*. Editor: E. Roberts, Pergamon Press, Oxford, pág. 302, 1960.
20. Massieu, H.G., B.G. Ortega, A. Syrquin and M. Tuena, *J. Neurochem.*, 9: 143, 1961.
21. Massieu, H.G., R. Tapia and D.B. Ortega, *Biochem. Pharmacol.*, 11: 976, 1962.
22. Massieu, H. G., R. Tapia, H. Pasantes and B. G. Ortega, *Biochem. Pharmacol.*, en publicación.
23. McIlwain, H.: *Biochemistry and the Central Nervous System*. J. & A. Churchill, Ltd., London, pág. 20, 1955.
24. McKhann, G.M., R.W. Albers, L. Sokoloff, O. Mickelsen and D.B. Tower. En: *Inhibition in the Nervous System and γ -Aminobutyric Acid*. Editor: E. Roberts, Pergamon Press, Oxford, p. 169, 1960.
25. Mueller, J.M., E. Schlittler and H.J. Bein, *Experientia*, 8: 338, 1952.
26. Penfield, W. and S. Humphreys, *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 43: 240, 1940.
27. Pletscher, A., P.A. Shore and B.B. Brodie, *Science*, 122: 374, 1955.
28. Purpura, D., M. Girado and H. Grundfest, *Fed. Proc.*, 17: 126, 1958.
29. Roberts, E. and S. Frankel, *J. Biol. Chem.*, 187: 55, 1950.
30. Roberts, E., M. Rothstein and C.F. Baxter, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 97: 796, 1958.
31. Roberts, E., C. F., Baxter and E. Heidelberg. En: *Structure and Function of the Cerebral Cortex*. Editores: D.B. Tower y J.P. Schädé, Elsevier Pub. Co., Amsterdam, pág. 392, 1962.
32. Russek, M., G.H. Massieu y G. Carvajal. Datos no publicados.
33. Shaw, E. and D.W. Woolley, *J. Biol. Chem.*, 203: 979, 1953.
34. Tapia, R., G.H. Massieu, H. Pasantes y D.G. Ortega, Libro de la 2a. Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, marzo, 1963.
35. Thudichum, J.L.W.: *A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain*, Bailliere, Tindall & Cox, London, pág. 259, 1884.
36. Tower, D.B., *Am. J. Clin. Nutrition*, 4: 329, 1956.

37. Tower, D.B. En: *Inhibition of the Nervous System and -Amino-butyric Acid*. Editor: E. Roberts, Pergamon Press, Oxford, pág. 562, 1960.
38. Tréfouël, J., F. Nitti et D. Bovet, *C.R. Soc. Biol.*, 120: 756, 1935.
39. Wakil, R.J., *Lancet*, octubre 9, pág. 726, 1954.
40. Wallach, D.B., *Biochem. Pharmacol.*, 5: 166, 1960.
41. Wasson, R.G., *Trans. N.Y. Acad. Sci.*, 21: 325, 1959.
42. Woods, D.D., *Brit. J. Exper. Pathol.*, 21: 74, 1940.
43. Woolley, D.W.: *A Study of Antimetabolites*, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1952.
44. Woolley, D.W. and E. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.*, 74: 2948, 1952.
45. Woolley, D.W. and E. Shaw, *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 108: 87, 1953.
46. Woolley, D.W. and E. Shaw, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 40: 228, 1954.
47. Woolley, D.W. and E. Shaw, *Brit. Med. J.*, 11: 122, 1954.
48. Woolley, D.W.: *The Biochemical Bases of Psychoses*, John Wiley and Sons, Inc., New York, pág. 1, 1962.
49. Woolley, D.W. and N.K. Campbell, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 96: 108, 1962.

COMENTARIO AL TRABAJO
"LESION METABOLICA Y FUNCION CEREBRAL"*

DR. R. N. ONDARZA V.

ESTA NOCHE hemos tenido el placer de escuchar el trabajo de ingreso del Dr. Massieu, quien desde hoy ocupa un sitio en la Sección de Biología de esta Honorable Academia Nacional de Medicina. Vale la pena mencionar que este trabajo además de presentar una idea general sobre las bases que se tienen para el empleo de las drogas en el estudio bioquímico de la célula nerviosa, nos permite señalar que en el campo de la Neurobioquímica el Dr. Massieu ha participado activamente sobre todo en los últimos años, con la contribución de ideas originales, como en el caso del diseño de nuevas drogas, en colaboración con los Dres. Carvajal y Russek, en base principal al conocimiento sobre los mecanismos de acción relacionados con la estructura química de los antimetabolitos. Este conocimiento, entre la función y la estructura con este tipo de medicamentos nació hace aproximadamente diez años desde la introducción de la clorpromazina y la reserpina como agentes terapéuticos en el tratamiento de las alteraciones psíquicas. Durante este período el campo de la Neurofarmacología ha sufrido un desarrollo sin paralelo y ha permitido al médico especializado, la utilización de agentes psicoterapéuticos de alteración psíquica aún en los casos más difíciles (Ver E. Jucker, *Angewandte Chemie*, vol. 2, septiembre 1963, 493-507).

El autor y colaboradores, en sus recientes estudios en relación a los inhibidores de una de las transaminasas del cerebro, lograron diseñar muy ingeniosamente, derivados del ácido gama-amino-butírico que funciona, dicho sea de paso, como un probable mediador químico en alguna etapa de la actividad neuronal. Estos derivados corresponden al tipo químico de las pirrolidinonas y, como proponen estos autores, pueden atravesar la barrera hematoencefálica, convirtiéndose en uno de los casos, en un compuesto activo, como la 5-etil,5 fenil-gama-amino-butírico, compuesto que inhibe a la enzima con actividad de transaminasa para el

Leído por su autor en la sesión ordinaria del 13 de noviembre de 1963.

ácido gama-amino-butírico. Por otra parte como era de esperarse, ya que así lo habían calculado, esta nueva droga presentó un notable efecto bloqueador sobre la actividad convulsivante al electroshock o a agentes químicos como el metrazol y la tiosemicarbazida.

Felicitemos al Dr. Massieu por su trabajo de ingreso y esperamos que continúe trabajando en esta área tan difícil, interesante e importante de la Biología experimental, y que necesita evidentemente, todavía de un mayor número de datos que permitan por una parte entender y correlacionar el metabolismo celular a un nivel molecular y por otra el de aplicar debidamente estos conocimientos a la solución de algunos trastornos, que muy seguramente en un gran número de casos, tienen origen a un nivel bioquímico.