

Artículo 45 del Reglamento

La Academia no se hace solidaria de las opiniones científicas expuestas en sus publicaciones, especificándose esta norma en la contraportada de las mismas.

**DISCURSO INAUGURAL
DE CURSO**

por el Excmo. Sr. Dr. D.

FERNANDO CALVET PRATS

Académico Numerario

**ACERCA DE LA REGULACION
URICOGENICA**

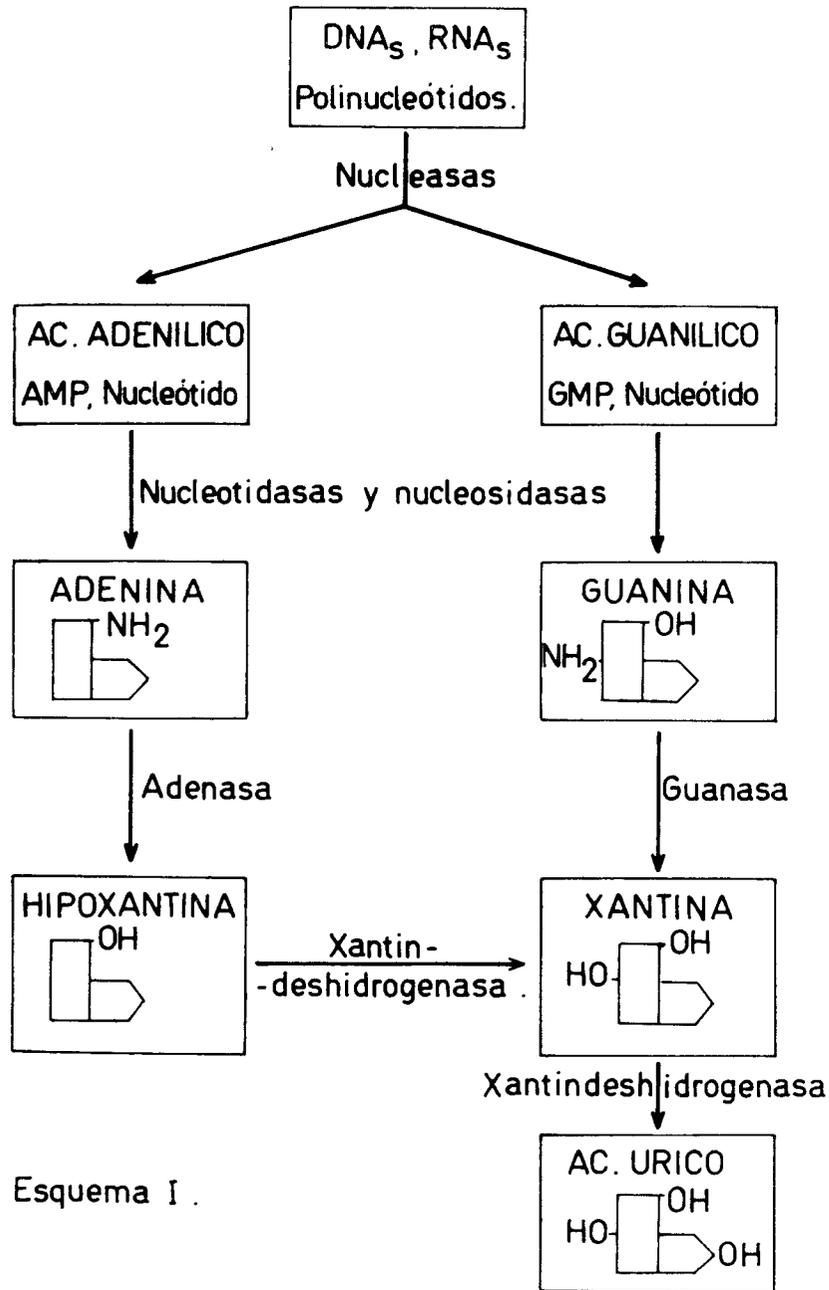
Excmo. Sr. Presidente,
M. I. Sres. Académicos,
Señores:

Aunque la bioformación del ácido úrico en los animales superiores, ha atraído la atención de múltiples investigadores a lo largo de las últimas décadas, el conocimiento actual que del metabolismo uricogénico se tiene, dista bastante de ser satisfactorio. Al interés científico básico que la producción fisiológica de úrico y de uratos ofrece, se suma el generalizado reconocimiento de que el estado patológico de la gota, es consecuencia directa de una hiperformación disfuncional del ácido, metabolito muy poco soluble en los fluidos corporales, que tiende a cristalizar en los tejidos. El hombre, los primates y las aves, carecen de uricasa —enzima hidrolítico que, en otras especies animales, provoca la degradación del ácido úrico a alantoína, producto éste, mucho más soluble—, por cuyo motivo, el ácido y sus sales, no tienen más camino de eliminación que el renal. Esta vía excretoria, no siempre es lo suficientemente expedita, debido a que la poca solubilidad del úrico y de los uratos, es causa de que cualquier elevación substancial de su nivel sanguíneo normal —hiperuricemia— provoque su deposición cristalina en los tejidos menos irrigados, o en los que la circulación es más lenta, ocasionando las dolorosas inflamaciones locales típicas que caracterizan al síndrome gotoso.

ORIGENES METABOLICOS DEL ACIDO URICO HISTICO

Se admite generalmente, que la producción de ácido úrico en los animales, tiene efecto obedeciendo a dos mecanismos sintéticos principales. Según uno de ellos, los precursores originales del metabolito que nos ocupa, son los ácidos nucleicos de las nucleoproteínas celulares, los DNAs y los RNAs que, en sus elevados ritmos de cambio, primero se degradan hidrolíticamente a una mezcla de sus nucleótidos purínicos y pirimidínicos, los cuales, posteriormente, liberan las correspondientes bases que los componen, entre ellas, la adenina y la guanina, y éstas a su vez, gracias a específicas degradaciones oxidativas, producen finalmente el ácido úrico. Este ácido reconoce, por tanto, un parcial origen endógeno, si bien se ha comprobado que también se produce úrico exógeno, a partir de las nucleoproteínas que contienen los alimentos ingeridos, siguiendo una idéntica senda catabólica que los RNAs y DNAs constituyentes celulares, —y la cual se resume en el siguiente Esquema I.

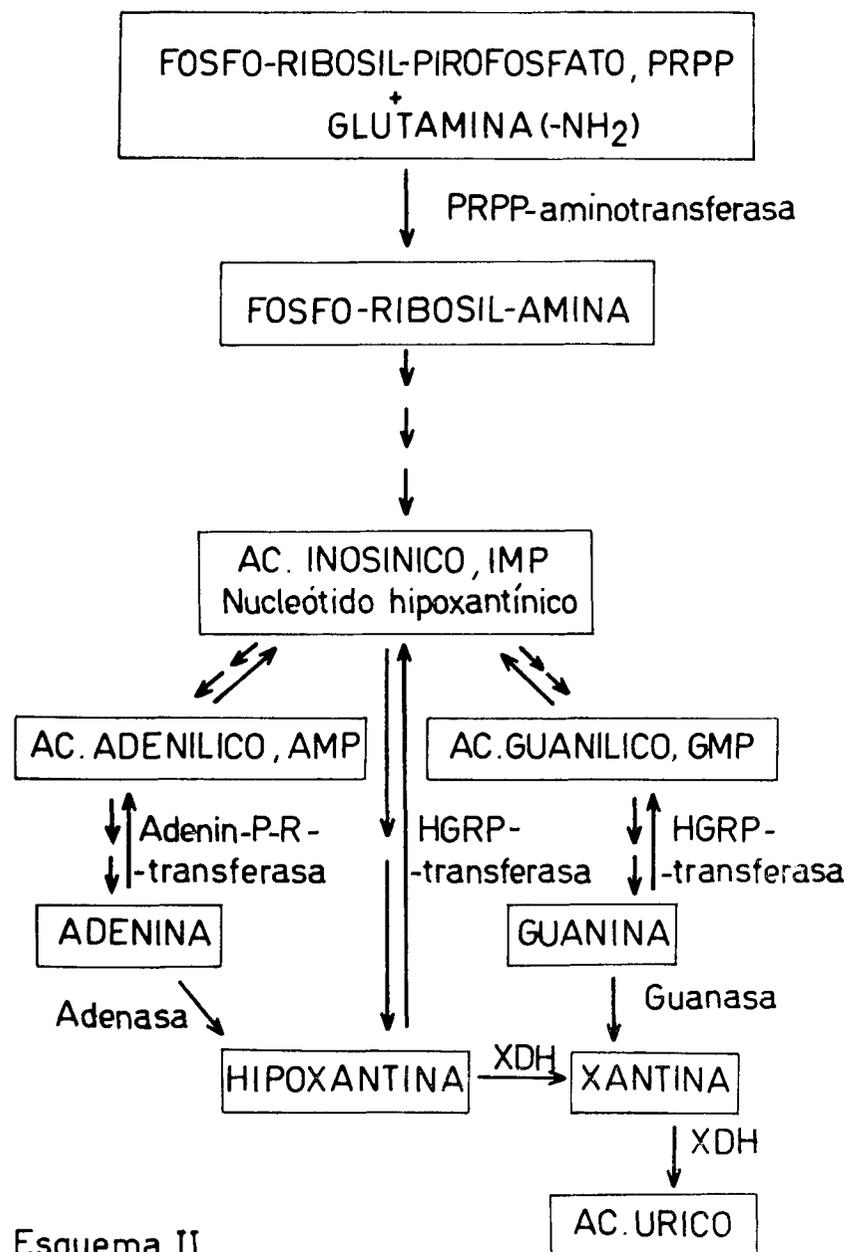
CATABOLISMO DE LOS AC. NUCLEICOS



Esquema I .

El otro mecanismo formador de ácido úrico es de carácter anabólico y consiste en la biosíntesis «de novo» del ácido, a partir del grupo $-NH_2$ —cedido por la glutamina— y del fosfo-ribosil-pirofosfato, PRPP, —metabolito clave en la síntesis biológica de estructuras purínicas—. Esta senda metabólica tiene un significado fundamental y exclusivo en los animales uricotelicos —aves y reptiles— por ser la única que estos seres utilizan para disponer del amoníaco de origen aminoácido, mientras que en los mamíferos, esencialmente ureotelicos, posee una importancia uricogénica sólo parcial.

ANABOLISMO INOSINICO Y URICOGENESIS



Esquema II

Sobre este mecanismo biosintético volveremos más adelante, con algún detalle, al referirnos en conjunto, a los mecanismos de regulación de la formación celular del ácido úrico.

LOS CATALIZADORES ENZIMATICOS

Todas las transformaciones bioquímicas implicadas en las sendas uricogénicas brevemente indicadas, se verifican gracias al concurso catalítico de múltiples sistemas enzimáticos específicos. Uno de los principales, que desempeña una función clave en la uricogénesis, es la glutamin-fosfo-ribosil-pirofosfato-amino-transferasa (PRPP-aminotransferasa) —véase Esquema II— enzima alostérico retroinhibible —y por lo tanto regulable—, por los propios nucleótidos de la secuencia metabólica uricogénica de la que es el enzima iniciador —los ácidos inosínico, adenílico y guanílico.

Otro de los importantes enzimas de las secuencias actúa hacia el final de la serie sucesiva de biorreacciones: nos referimos a la xantindeshidrogenasa, XDH. A este sistema enzimático hemos dedicado nuestro trabajo y atención durante varios años, habiendo sido objeto de estudio detenido por parte de varios colaboradores en nuestro Departamento de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Barcelona, observando diversas de sus características, su aislamiento de distintos orígenes históricos, su purificación, su cinética, sus inhibiciones por sustratos y fármacos, su acoplamiento con otros enzimas óxidorreductores y su inducción por metabolitos.

Otros enzimas que también intervienen en el metabolismo uricogénico tales como las transferasas específicas que se mencionan en los Esquemas I y II —especialmente la HGRP-transferasa, cuya deficiencia en los enfermos, se ha dicho, provoca hiperuricemia (SEEGMILLER y col. 1967, KELLEY y col. 1969, SPERLING y col. 1970)—, la adenasa y la guanasa, han sido investigadas por diversas escuelas internacionales, y las dos últimas también en nuestro Departamento.

ALGUNAS CONSIDERACIONES GENERALES

Los sujetos humanos normales disponen de un metabolismo uricogénico equilibrado, con un ritmo de producción úrica y otro de eliminación del ácido, cuantitativamente parecidos. Se considera que el ácido úrico elaborado por el hígado y por otros tejidos, es transportado por el torrente sanguíneo disuelto en el plasma, y es, finalmente, eliminado por vía renal. En aquellos enfermos gotosos cuya función renal no es defectuosa, se atribuye la hiperuricemia que les caracteriza, a una sobreproducción patógena del metabolito; el plasma sanguíneo aparece sobresaturado de úrico y uratos, y entonces se manifiesta una

marcada tendencia a la cristalización de los mismos, precisamente en aquellas zonas y tejidos cuya irrigación sanguínea es menos activa. La superuricogénesis debe obedecer a un fracaso de los mecanismos de autorregulación que, en los tejidos de un individuo sano, garantizan que la cantidad de úrico que se produce —como resultado conjunto del catabolismo de los ácidos nucleicos endógenos e ingeridos, más el de las reacciones anabólicas de su biosíntesis «de novo»— nunca sea superior al umbral de su eliminación posible por la vía urinaria.

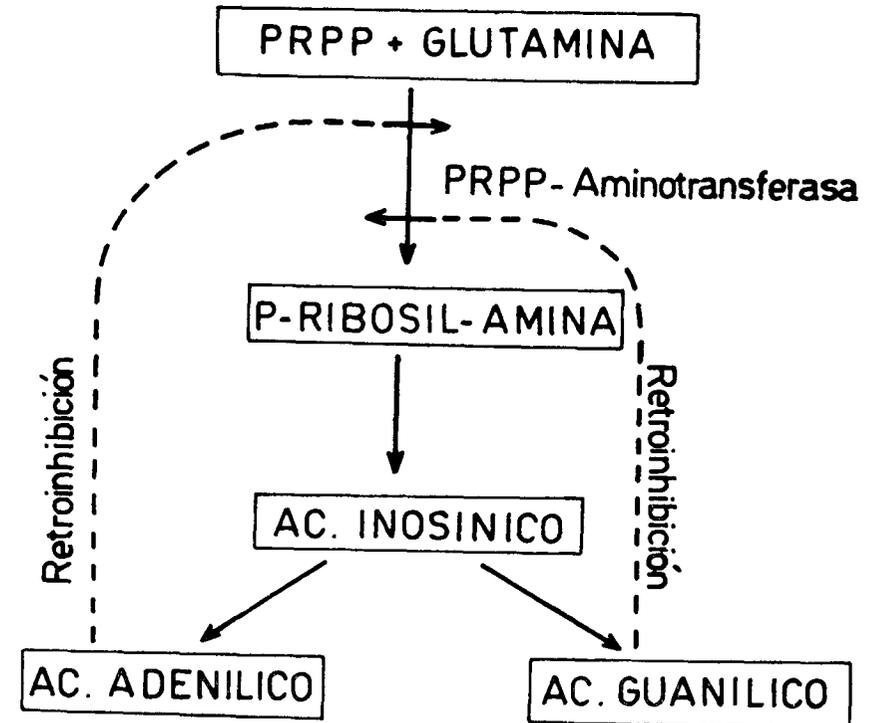
La adecuada interpretación de cómo se mantienen equilibrados tales ritmos —producción y eliminación— no es sencilla, y ha sido objeto de múltiples investigaciones y sugerencias. Nos proponemos esbozar, a continuación, un resumen de los intentos de explicación que se han propuesto, como aportaciones tentativas al conocimiento de la autorregulación uricogénica.

MECANISMOS REGULADORES DE LA URICOGENESIS

El sistema enzimático clave en la biosíntesis «de novo» del ácido úrico —vía ácidos inosínico, adenílico y guanílico— es el de la glutamin-fosforribosil-pirofosfato-aminotransferasa (o PRPP-aminotransferasa) al que ya nos hemos referido. Y el que nosotros consideramos también como muy importante, en la subsiguiente degradación a úrico de las purinas correspondientes a dichos nucleótidos, es la xantindeshidrogenasa (XDH).

El primero de ambos enzimas es típicamente alostérico, esto es, retroinhibible o regulable por varios nucleótidos purínicos, tales como los propios ácidos adenílico y guanílico, que son productos intermedios de la secuencia reaccional biosintética, (WYNGAARDEN y col. 1959).

RETROINHIBICION ALOSTERICA



Esquema III

Así se puede comprender que una elevación de las concentraciones de adenílico o de guanílico en la célula, por encima de los niveles normales, al inhibir la actividad de la PRPP-aminotransferasa, suspenda o reduzca la formación ulterior de nuevas cantidades de los mencionados nucleótidos.

Por otra parte, recientemente se ha descrito otro mecanismo de control: la transformación del ácido inosínico en guanílico requiere ATP como cofactor, y la conversión del propio inosínico en adenílico necesita de GTP. Resulta por tanto, que si se origina un aumento del nivel celular de ATP, el ritmo de formación de guanílico experimentará aceleración, y si hay un incremento de GTP aumentará la producción de adenílico.

En tercer lugar, se ha observado «in vitro», que un exceso de ácido guanílico induce la inhibición alostérica de la conversión del inosínico en adenílico —retroinhibición que se ejerce, precisamente, sobre la transformación previa del inosínico en ácido adenilsuccínico, que es el metabolito intermedio de la transformación (BLAKLEY y VITOLS, 1968).

Por lo que a la xantindeshidrogenasa, XDH, se refiere, enzima responsable de la deshidrogenación de la hipoxantina a xantina, y de ésta a ácido úrico, ha sido objeto de prolongados estudios en nuestro Departamento universitario de Bioquímica. Trabajando «in vitro» con XDH hepática y de otras varias procedencias, se pudo comprobar que se trata de un enzima inhibible por los excesos de concentración de sus propios sustratos específicos, esto es, la hipoxantina y la xantina. Esta observación permite ser extrapolada, sugiriendo que cualquier incremento fisiológico exagerado, de los niveles celulares de dichas bases púricas, tenderá a limitar la acción cuantitativa de la XDH, regulando adecuadamente la, de otro modo posible, superuricogénesis (1). Nota al pie.

Por otra parte, la XDH es un enzima inducible o «adaptativo», es decir, su nivel celular puede incrementarse por la influencia de ciertos metabolitos —si bien no se ha podido comprobar que lo sea directamente por sus propios sustratos. En

(1) En la terapéutica de la gota, el clínico procede a controlar (inhibir) artificialmente la actividad de la XDH por administración de alopurinol —isómero estructural de la xantina— al paciente. El correspondiente nucleótido de este fármaco también inhibe a la PRPP-aminotransferasa, contribuyendo así a frenar la síntesis «de novo» del ácido úrico. Por otra parte, se ha comprobado que la hepatocatalasa hace descender efectivamente el nivel hiperuricémico de los enfermos (PUIG-MUSET y col. 1961). El desde antiguo empleo de la colchicina, conocido agente antimitótico y efectivo inhibidor «in vitro» de la XDH, parece responder en sus beneficiosos efectos antigota, a otros mecanismos más complejos que el de la simple inhibición del enzima. Seguramente inhibe también a otros sistemas enzimáticos de los que intervienen en la secuencia reaccional uricogénica.

efecto, por administración a ratas enteras —sometidas a dietas pobres en proteínas— de RNA, o de varios mononucleótidos, hemos observado aumentos significativos de los niveles hepáticos de XDH, y análogamente ocurre durante el proceso de recuperación del parénquima hepático —que induce incrementos de RNA en el hepatocito— subsiguiente a la parcial hepatectomía de las ratas. Varios clínicos italianos (CARCASSI y otros, 1969; MARINELLO y col. 1969) han publicado que al administrar RNA a sujetos normales, se induce un aumento del contenido hepático en XDH, que llega a ser hasta cinco veces superior al nivel normal.

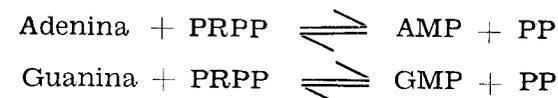
Parece lógico imaginar que, la inhibición por sustratos de la XDH, por una parte, y su observada activación por acoplamiento del enzima con la lacticodeshidrogenasa, LDH, y con la glutamicodeshidrogenasa, GDH así como la inducción del enzima por determinados metabolitos, por otra —que producen efectos contrapuestos— contribuyen conjuntamente, a la regulación fisiológica de la uricogénesis.

Además, téngase en cuenta que la guanasa, y probablemente también la adenasa, enzimas que catalizan las transformaciones de la guanina en xantina, y de la adenina en hipoxantina, respectivamente, son susceptibles de inhibición por sus sustratos. Conviene también considerar, por tanto, la contribución que estos fenómenos seguramente, aportan a la regulación de la producción úrica en el seno de los tejidos animales.

«SALVAMENTO» DE LAS BASES PURICAS

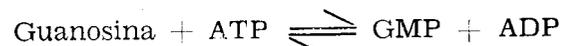
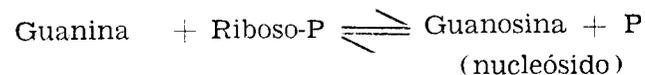
Otro aspecto interesante del metabolismo de las bases púricas consiste en su recuperación o «salvamento», que permite su reutilización para la biosíntesis de nucleótidos y de ácidos nucleicos —salvándolas de la degradación a ácido úrico por la XDH. Este fenómeno que tiende a reducir el nivel celular de adenina y guanina, se ha comprobado que tiene lugar en las bacterias y en otros muchos organismos, obedeciendo a dos mecanismos metabólicos distintos.

Según uno de ellos, la recuperación tiene efecto gracias a la acción catalítica de las purin-fosforribosil-transferasas específicas, con la intervención del varias veces citado fosforribosil-pirofosfato, PRPP, como metabolito fundamental, y de acuerdo con las siguientes ecuaciones:



La otra senda de salvamento está presidida por dos enzimas que actúan sucesivamente, operando la segunda, sobre el

producto reaccional de la primera, y son una nucleosido-fosforilasa y una nucleosido-kinasa:



Y los nucleótidos formados por uno u otro de los mecanismos apuntados, el AMP y el GMP, resultan nuevamente utilizables para la resíntesis de los correspondientes ácidos nucleicos.

Por lo tanto, cualquier acumulación anormal de adenina o de guanina en el citosol, seguramente viene controlada o regulada por estos mecanismos de salvamento de bases, que posibilitan su reutilización para las biosíntesis celulares de los RNAs y NDAs.

A MODO DE RESUMEN

La producción neta de ácido úrico en los tejidos puede considerarse como la suma de los efectos de dos mecanismos bioquímicos de sentido contrario, el catabólico y el anabólico, que conjuntamente integran el recambio purínico global. Ambas sendas metabólicas compuestas por definidas secuencias de reacciones incompletas, concurren en una encrucijada en la que reside una sustancia clave, el ácido inosínico, IMP. En los organismos normales, las dos tendencias biosintéticas y biodegradantes, parecen estar sabiamente reguladas para mantener un ritmo de producción de ácido úrico, inferior al umbral de su eliminación por vía renal. Pero en el dismetabolismo que caracteriza las afecciones gotosas, la uricogénesis se descompensa, aparece patógenamente incrementada, el nivel uricémico se eleva por encima de la tasa eliminable por vía renal, el plasma sanguíneo se sobresatura de los poco solubles úrico y uratos, y se crea una situación favorable a su depósito cristalino.

En dirección anabólica, el ácido úrico se genera a partir del grupo $-\text{NH}_2$ de la glutamina, y del PRPP, por la acción inicial de la PRPP-aminotransferasa, que cataliza la producción de la fosforribosil-amina, la cual, con formación secuencial de varios metabolitos intermediarios —que no consideramos necesario detallar aquí— conduce al ácido inosínico. Posteriormente, este último se transforma en los ácidos adenílico, AMP, y guanílico, GMP, los cuales, a su vez, vía hipoxantina y xantina, rinden finalmente, el ácido úrico (Esquema II).

Ahora bien, la actividad de la PRPP-aminotransferasa no se ejerce indiscriminadamente, sino que su funcionamiento viene controlado por la retroinhibición alostérica que sobre el en-

zima ejercen tanto el ácido adenílico como el guanílico, constituyendo así un primer mecanismo de regulación uricogénica. Al propio tiempo las respectivas formaciones del AMP y del GMP a partir del IMP, resultan cuantitativamente incrementadas por el concurso de los cofactores ATP y GTP de acumulación respiratoria, lo que induce aumentos de la retroinhibición ejercida sobre la referida aminotransferasa.

Por otra parte, las respectivas transferasas específicas convierten a los nucleótidos AMP y GMP, en las bases libres adenina y guanina, las cuales por las acciones catalíticas de la adenasa y de la guanasa a continuación, se transforman en hipoxantina y xantina: mas si se tiene en cuenta que ambos enzimas son susceptibles de ser inhibidos parcialmente por excesos de los propios substratos —la guanasa es inhibida «in vitro» y la adenasa, probablemente, también— se pone de manifiesto la verosímil existencia de otro mecanismo complementario de regulación que, en circunstancias de emergencia, evitaría una hiperproducción de las citadas hipoxantina y xantina. Además, conviene tener en cuenta que los propios «mecanismos de salvamento» de la adenina y de la guanina, antes referidos —que las transforman en sus correspondientes nucleótidos— seguramente impiden la elevación anormal de los niveles hísticos de dichas bases.

Finalmente, como quiera que la XDH es un enzima inhibible por sus substratos naturales, la hipoxantina y la xantina, en el caso de aumentos de concentración de estas oxipurinas, no por ello debe resultar incrementada la uricogénesis en forma desmesurada.

Pero debe también tomarse en consideración que, al ser la XDH un enzima inducible por determinados metabolitos celulares —RNA, etc.— y que su actividad resulta asimismo incrementada por su acoplamiento con la LDH y la GDH, se pueden provocar efectos cuantitativamente aumentados en el sentido catabólico —uricogénico—, que tiendan a compensar o regular una degradación, accidentalmente disminuída, de las bases púricas a ácido úrico.

Por lo que se refiere a los ácidos adenílico y guanílico, así como a las bases adenina y guanina, procedentes de las degradaciones de los RNAs —tanto endógenos como de origen dietario— cabe imaginar fácilmente, que en las células de los tejidos normales, dichos metabolitos deben estar sometidos a los mismos mecanismos de autorregulación previamente expuestos, que son los que pueden garantizar la evitación de una elevación exagerada del ritmo normal fisiológico de producción uricogénica.

La superproducción de ácido úrico prevaleciente en las afecciones gotosas y en otras hiperuricemias, probablemente, obedece a una alteración del equilibrio entre los distintos mecanismos de regulación uricogénica que hemos intentado resumir, sin que por el momento, parezca posible aportar más precisiones acerca de cuáles son las circunstancias y cuáles los puntos concretos de las sendas metabólicas, en los que se producen los disfuncionalismos enzimáticos patogénicos.

BIBLIOGRAFIA

- BERTRANPETIT, R., GUBERT, S. y BOZAL, J., *Rev. Esp. Fisiol.* **28**, 203 (1972).
 BLAKLEY, R. L. y VITOLS, E., *Ann. Rev. Biochem.* **37**, 201 (1968).
 BOZAL, J., MARTIN-ESTEVE y CALVET, F., *Treb. Soc. Cat. Biol.* **24**, 81 (1968).
 CARCASSI, A., MARCOLONGO, MARINELLO, E., RIARIO, G. y BOGGIANO, C. A., *Arth. Reum.* **12**, 17 (1969).
 CARRASCO, E., MARTIN-ESTEVE, J. y CALVET, F., *Rev. Esp. Fisiol.* **24**, 193 (1968); **25**, 1 (1969).
 CORTES, A., Tesis Doctoral, Dept. Bioquím. Fac. Ciencias, Barna (1972).
 CORTES, A. y BOZAL, J., *Rev. Esp. Fisiol.* (en prensa, 1973).
 CHABAS, A., MARTIN-ESTEVE, J. y CALVET, F., *Anales Soc. Esp. Fis. Quim.*, **68**, 465 (1972).
 DOMINGO, E., BOZAL, J. y CALVET, F., *Rev. Esp. Fisiol.* **23**, 145 (1967), **25**, 275 (1969).
 ESCARMIS, C., BOZAL, J. y CALVET, F., *Rev. Esp. Fisiol.* **26**, 121 (1970).
 GRAU, R., Tesis Doctoral, Dep. Bioquím., Fac. Ciencias, Barna. (1973).
 GRAU, R., MARTIN-ESTEVE, J. y CALVET, F., *Rev. Esp. Fisiol.* (en publicación, 1973).
 GUBERT, S. y BOZAL, J., *Rev. Esp. Fisiol.* **28**, 213 (1972).
 KELLEY, W. N., MARTIN, L., GREENE, M. D., ROSENBLUM, F. M., HENDERSON, J. H. y SEEGMILLER, J. E. *Ann. Internat. Med.* **70**, 155 (1969).
 LARSSON, A. y REICHARD, P., *Proc. Nucleic. Ac. Research and Mol. Biol.* **7**, 303 (1967).
 MARIN, A., MARTIN-ESTEVE, J. y CALVET, F., *Rev. Esp. Fisiol.* **20**, 175 (1964); IV Internat. Congr. Biochem. Abs. Vol. N.Y., (1964).
 MARINELLO, E., RIARIO, G., CICOLI, F., CARLOSSI, A. y MARCOLONGO, R., *Reumatismo*, **21**, 310 (1969).
 MARTIN-ESTEVE, J., BOZAL, J. y CALVET, F., *Arch. Interam. Theum.* **7**, 456 (1964).
 MASSOT, M., Tesis Doctoral, Dept. Bioquímica, Fac. Ciencias, Barna. 1973.
 MASSOT, M., MARTIN-ESTEVE, J. y CALVET, F., *Rev. Esp. Fisiol.* (en publicación, 1973).
 PUIG-MUSET, P., VALDECASAS, F. G., LAPORTE, J. y MARTIN-ESTEVE, J., VII Congr. Int. Therap., Ginebra, 1961.
 RAMIA, J., Tesis Doctoral, Dept. Bioquímica, Fac. Ciencias, Barna. (1966).
 RAMIA, J., BOZAL, J. y CALVET, F., *Rev. Esp. Fisiol.* **22**, 85 (1966).
 SEEGMILLER, J. R., LASTER, L. y HOWELL, R. R., *New England J. Med.* **268**, 764 (1963).
 SEEGMILLER, J. E., ROSENBLUM, F. M. y KELLEY, W. N., *Science*, **155**, 1.632 (1967).
 SPERLING, O., FRANK M., OPHIR, R., LIBERMAN, U. A., ADAM, A. y DE WRIES, J., *Rev. Europ. Etud. Clin. et Biol.* **15**, 942 (1970).
 WYNGAARDEN, J. B. y ASHTON, D. M., *J. Biol. Chem.* **234**, 1.492 (1959).