

Premio Academia Nacional de Medicina - Abbott 2007

Suicidio celular, sida en niños y otras investigaciones

Académico Dr. Alfredo Jácome Roca

La Academia Nacional de Medicina viene premiando desde hace varias décadas a los investigadores colombianos en las diversas áreas de la medicina, galardones que han contando con diversos patrocinios como el de la Editorial Salvat, Laboratorios Rhône-Poulenc y Sanofi-Aventis.

En 2007 el premio fue por primera vez patrocinado por la casa farmacéutica Abbott. En esta oportunidad se estudiaron treinta y siete trabajos entre las áreas de ciencias básicas y experimentales y los de las ciencias clínicas. Se pudo establecer el interés creciente de los médicos y demás profesionales por el progreso de la ciencia y demostró una vez más que los premios son factores muy importantes para el estímulo de la producción científica nacional. Queremos aquí incluir algunas notas sobre los trabajos ganadores y los que obtuvieron menciones honoríficas.

El Premio en el Área de las Ciencias Básicas lo obtuvieron dos profesores de fisiología celular y molecular de la facultad de medicina, Universidad Nacional de Colombia, en Bogotá. Se trata de los investigadores Jean Paul Verrot, PhD y Ana María Perdomo Arciniegas, MD, MSc. El trabajo –que ha sido aceptado para publicación en la revista *International Journal of Peptide Research & Therapeutics*– se titula “**Un nuevo péptido quimérico inhibitorio de la proteína quinasa C afecta la proliferación de linfocitos, la invasión y el desarrollo de Plasmodium falciparum**”.

Mediante pruebas en células del sistema inmune de pacientes sanos y de líneas celulares aisladas de

pacientes con leucemia, estos científicos lograron desarrollar un compuesto que induce la muerte celular programada o apoptosis. La molécula es un péptido quimérico, que inhibe una enzima intracelular denominada proteína kinasa C (PKC) responsable de la supervivencia y proliferación de algunas células de la leucemia. Dicho péptido quimérico es la combinación de varios segmentos de proteínas diferentes con características y funciones diferentes, que al acoplarlos se convierten en uno nuevo, con funciones nuevas. Los científicos analizaron la señalización de estas células y determinaron que en algunas de ellas la causa de su crecimiento oncológico es la actividad enzimática de la PKC. En su investigación, identificaron un segmento de esta enzima que es capaz de auto-inhibir su actividad y por lo tanto sus funciones de proliferación y supervivencia. Luego acoplaron este segmento a otra secuencia con capacidad de penetrar células sin alterar la membrana celular. El resultado fue un compuesto con capacidad para entrar en la célula, localizar la enzima PKC, inhibirla de manera específica, sin alterar otras enzimas, y “apagar” las señales de supervivencia y proliferación. Los autores plantearon que el desarrollo de esta molécula es una luz para posibles terapias en los casos de leucemia que presentan un aumento en la proteína PKC. El péptido quimérico se probó *in vitro* en una línea celular aislada de un paciente con leucemia de células T y se demostró que penetra las células, inhibe la enzima PKC, detiene el crecimiento celular y –si hay una célula que tiene la señal de la

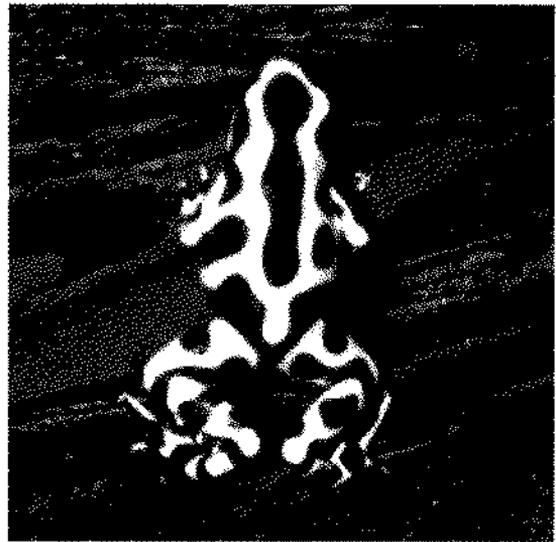
PKC aumentada-- detiene los procesos de proliferación y supervivencia, induciendo el suicidio celular (apoptosis) para evitar el crecimiento descontrolado de las células cancerígenas.

El nuevo péptido es también efectivo contra la malaria: la PKC es una enzima que cumple un papel principal en la invasión del *Plasmodium falciparum*. Al utilizar el péptido quimérico se logra inhibir la PKC, de manera que el parásito no puede activarla, el cito-esqueleto no se desacopla y la membrana del eritrocito resiste la entrada del parásito. En las pruebas realizadas se comprobó que utilizando el péptido quimérico la invasión del parásito baja en un 80%.

Las menciones honoríficas en el área de básicas fueron dos y ambas correspondieron a profesores de la facultad de medicina de la Universidad Javeriana en Bogotá. La primera de ellas la recibió en grupo de ciencias fisiológicas, liderado por el doctor Gabriel Pascual, con la colaboración de los doctores Henry Adolfo Aceros y Darío Riascos Bernal, y fue presentada como tesis de grado por la bióloga Catalina Celis Borrero, investigadora en este campo. Se tituló **"Evaluación del efecto del extracto de alcaloides de la piel de *Dendrobates truncatus* –DT– (Anura: Dendrobatidae) sobre la unión neuromuscular en una preparación frénico-diafragma de rata"**.

El extracto de alcaloides de la piel de DT en la preparación frénico diafragma de rata tiene acción dual, inhibitoria cuando la estimulación es indirecta, y es por inhibición no competitiva del receptor nicotínico, a nivel de la unión neuro-muscular; y estimulante, a nivel de fibra muscular cuando la estimulación es directa. Recomiendan analizar mejor los diversos alcaloides para observar si alguno de esto sea una pumiloxina con efecto cardiotónico.

Las secreciones de las ranas venenosas tienen un gran interés para la farmacología y la investigación neuroquímica. Por ejemplo, la batracotoxina ha proporcionado importantes conocimientos sobre la función de los canales de sodio en la conducción nerviosa. Otros alcaloides, como las histrionicotoxinas aisladas en *D. histrionicus* y la pumilotoxina B aislada en la *D. pumilio*, han suscitado grandes esperanzas en el desarrollo de fármacos cardiotónicos y de utilidad en el sistema neuromuscular. La letalidad del primer veneno (batratoxina) mostró que si bien es una de las sustancias más tóxicas que existen, ha servido para comprender mejor el papel



de los canales del sodio en el sistema nervioso. Estos canales son un factor importante en las arritmias cardíacas y en diversas enfermedades neurológicas, como la esclerosis lateral amiotrófica. Sin embargo, es la histrionicotoxina, la toxina presente en la rana *Dendrobates histrionicus*, la que ofrece mayores posibilidades para la investigación. Las histrionicotoxinas, al igual que las pumilotoxina B, procedente de la *Dendrobates pumilio*, afectan a la conducción de mensajes a través de las células del sistema nervioso. Esto ofrece gran interés en el tratamiento de enfermedades como el Alzheimer, el síndrome de Down y la miastenia grave.

Dendrobates es el nombre de un género de ranas neotropicales (ranas dardo) que pertenecen a la familia Dendrobatidae. Son todas de actividad diurna que viven en la selva y presentan coloraciones llamativas, indicando sus altos niveles de toxicidad que en algunos casos puede ser peligrosa para los seres humanos. Este veneno ejerce un poder repelente contra los insectos, pero es tóxico para el ratón y posiblemente para el humano.

La otra mención honorífica en el Área de las Ciencias Básicas fue otorgada a los doctores

Juan Armando Mejía Cordobés y Maximiliano Páez Nova, por el trabajo **"Microanatomía quirúrgica del seno cavernoso: un nuevo reparo para acceder al contenido del seno"**. Esta nueva técnica de abordaje quirúrgico incluyó preparaciones en veinticinco cadáveres, habiendo sido luego utilizada con éxito en algunas patologías neuro-quirúrgicas.

El premio en el **Área de las Ciencias Clínicas** lo recibieron Xiomara Úsuga, bacterióloga y estu-

dante de Maestría y los profesores Carlos Julio Montoya, Alan Landay y María Teresa Rugeles. La investigación se tituló "**Alteraciones en células dendríticas, células NK, células T con TCR invariante restringidas por CD1d y células T reguladoras naturales en niños infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1)**". Estos doctores pertenecen al Grupo de Inmuno-virología de la Universidad de Antioquia, Medellín. La población pediátrica estudiada en la investigación ganadora estuvo constituida por pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, algunos de los cuales ya han desarrollado el Sida. Se estudió la caracterización del sistema inmune de niños que están recibiendo tratamiento contra la infección para detener la replicación del virus. En la *Fundación para niños con VIH/SIDA Si Futuro* hay informados alrededor de ciento treinta niños con Sida en el departamento de Antioquia.

El estudio de la inmunidad innata durante la infección por el VIH-1 es un área de interés ya que varios de sus componentes tienen actividad directa anti-VIH-1 y son susceptibles a esta infección. Sin embargo, la caracterización fenotípica y funcional de las células de la inmunidad innata en los niños infectados por el VIH-1 apenas está siendo explorada; adicionalmente, son pocos los trabajos que han abordado los componentes celulares reguladores en esta infección, como las células T reguladoras naturales (CTr) y células T con TCR invariante restringidas por CD1d (iNKT), particularmente en la población infantil. El objetivo de este trabajo fue el determinar si existen alteraciones en el porcentaje en sangre periférica y/o en la respuesta funcional de las células dendríticas mieloides (mDC), DC plasmacitoides (pDC), monocitos (Mo), células asesinas naturales (NK), iNKT y CTr en niños VIH-1 positivos que se encuentran en terapia antirretroviral. Concluyeron los autores que los niños infectados por el VIH-1 exhiben alteraciones en algunos parámetros del sistema y/o respuesta inmune innata y componentes celulares reguladores, los cuales persisten a pesar del tratamiento antirretroviral. Estos hallazgos sugieren que estas alteraciones podrían potenciar la inmunodeficiencia inducida por este virus y explicarían, al menos parcialmente, la evolución más agresiva y rápida de la infección por VIH-1 en la población pediátrica.

Las menciones honoríficas en el *área clínica* fueron dadas a docentes de las universidades Nacional de Bogotá y del Rosario, en Medellín. La primera la obtuvieron los doctores Paola Coral-Alvarado, Gerardo Quintana, María Fernanda Garcés, Libia Alexandra Cepeda, Jorge Eduardo Caminos, Federico Rondón, Antonio Iglesias-Gamarra y José Félix Restrepo. La investigación se tituló "**Potenciales biomarcadores para detectar hipertensión pulmonar arterial en pacientes con esclerosis sistémica**". Este estudio —de la Unidad de Reumatología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá— tuvo como objetivo lograr la detección temprana de hipertensión pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica progresiva, con la búsqueda de elementos que sirvieran de biomarcadores. Se trataba también de iniciar un tratamiento precoz para que permitieran la con el objeto de, primero, hacer el diagnóstico temprano; segundo, discutir una terapéutica precoz y de mirar el pronóstico desde el punto de vista clínico. Se determinó que la Endotelina 1 y la Endoglina son marcadores serológicos que se detectan en la sangre de los pacientes que tienen hipertensión pulmonar. Incluyeron pacientes con esclerodermia, sin hipertensión pulmonar, que fueron seguidos con estudios como ecocardiogramas, para detectar el desarrollo de la hipertensión y comparar los valores de los resultados antes y después de la misma. Los dos elementos mencionados estaban elevados. La hipertensión pulmonar en esclerodermia se presenta en forma tardía y hasta ahora no había la forma de poderla diagnosticar de manera temprana y con la identificación de estos dos elementos, ese diagnóstico temprano es posible.

Otra mención la recibieron los doctores Juan Manuel Anaya, Adriana Rojas, Ricardo Pineda Tamayo, John Castiblanco y Gladys Romero, con el trabajo "**Aplicación de un modelo holístico al estudio de la artritis reumatoidea. De la esfera biopsicosocial a la genómica**". Ellos pertenecen a la Unidad de Biología Celular e Inmunogenética, Corporación para Investigaciones Biológicas, Universidad del Rosario y Fundación para el Paciente con Artritis, Medellín. Anaya y colaboradores participan en un conocido libro sobre el tema, del cual se ha escrito el siguiente comentario: Después de rastrear los principios de la artritis reumatoide (AR) no se puede descartar la posibilidad del origen americano de esta enfermedad,

tan enigmática tanto en su inicio como en su patogénesis. Hace ochenta años aproximadamente, la importancia de las enfermedades reumáticas como causa de dolencia, incapacidad y muerte, era generalmente subestimada por los profesionales de la medicina. Hubo una notable transición de la práctica empírica del siglo XIX, a la multidisciplinaria del siglo XXI. De las tesis de Auguste Landré-Beauvais y de Charcot se evolucionó hacia los grupos de estudios de la Sociedad Real de Londres y de la Asociación Médica Americana, en las que se destacaron figuras como Bauer, Cecil, Hench, Hofbrooke y Pemberton, quienes, alrededor de 1930, contribuyeron a definir y organizar la AR y las enfermedades reumáticas. Para esta época la AR se encontraba en una etapa embrionaria. Poco a poco se gestaron una serie de hechos clínicos, de laboratorio y de patología, que la historia y el tiempo se encargaron de unir para poder entender el enigma y la patogénesis de esta enfermedad.

Anaya y colaboradores también participaron en otro estudio que se realizó como una exploración de campo sobre los costos directos de atención médica, de laboratorio y de las medicaciones, en cinco centros de atención reumatológica de Medellín, y se elaboró un modelo de intervención temprana en la AR que contempló las drogas más utilizadas. El costo total directo de la AR, considerando el metotrexate como medicamento de primera intención, fue de US \$938 en el primer año, de los cuales los medicamentos representan más del 50%, seguido por los costos de las intervenciones de laboratorio, mientras que los de atención médica representan el porcentaje más bajo (5,6%). Cuando al modelo se agrega la leflunomida, el costo de los medicamentos es del 71%. Estos resultados de costos directos de la AR temprana en Colombia permitirán una segunda fase que aborde un análisis de costos de hospitalización y los indirectos.