

CIENCIA

Al Parkinson le llega su Troya



El vino, oxidado por naturaleza

POR MIGUEL RUBIO GODDY

El vino: ¿quién no lo conoce? O, mejor: ¿quién realmente lo conoce? Este producto milenario es una compleja sinfonía química de alcohol etílico, otros alcoholes, azúcar y otros carbohidratos, polifenoles, aldehídos, cetonas, enzimas, pigmentos, cuando menos una media docena de vitaminas, de 15 a 20 minerales, más de una veintena de ácidos orgánicos y un sinnúmero de sutiles notas no catalogadas aún.

El vino es un muestrario de casi todas las sustancias que se enlistan en cualquier libro de bioquímica. Esta gran cantidad permite una serie interminable de permutaciones y combinaciones: hay de vinos a vinos. Como en la música, gran parte del encanto de un buen vino surge de la combinación de tonos encontrados, la base de la armonía: el jugo de la vid contiene más o menos iguales proporciones de dos azúcares que químicamente son opuestos: la glucosa, que gira la luz polarizada hacia la derecha y por eso también es conocida como dextrosa, y la fructosa, más dulce que la primera y que torna un haz luminoso hacia la izquierda. Varios de los otros componentes tienen este carácter antagónico —desde el punto de vista bioquímico—: su conjugación, como en el succulento agrodulce chino, hace las delicias de un paladar que sabe degustar estas sutiles diferencias.

La afición por el vino, o cuando menos el placer de degustarlo, es casi tan antigua como la cultura humana misma. Aunque problemáticamente la cerveza sea más antigua, ya que el cultivo de granos desde siempre ha estado geográficamente más difundido que el de la vid, el vino tiene un rancio abolengo: en las inscripciones egipcias de la tumba del faraón Ptahhotep, fechadas hacia el año 2500 A.C., se aprecia ya la producción de esta bebida.

DESTILANDO CIENCIA

Desde entonces hasta los inicios del siglo XIX se consideraba que el vino "se hacía solo". Joseph Louis Gay-Lussac dio el primer paso para explicar su formación: sugirió que el azúcar contenido en el jugo de la uva se oxidaba para formar alcohol etílico y bióxido de carbono. Este proceso se lo atribuyó Gay-Lussac —la designación del grado alcohólico con las siglas GL es en su honor— a la capacidad inherente del oxígeno para oxidar cosas y sustancias.

Louis Pasteur, en su célebre *«tudes sur le vin»* de 1866, postuló que la transformación del azúcar en alcohol y CO₂ se debía a las levaduras. Demostró que las esporas de estos hongos microscópicos estaban presentes en la capa cerosa que recubre a la uva; al machacarse el fruto, las esporas se activan, y los hongos, en crecimiento exponencial, metabolizan carbohidratos y producen, entre otras cosas, etanol.

Se supone que la *Vitis vinifera*, la cepa de vid más común en nuestros días, es originaria del Mar Caspio. Cerca de ahí, en el antiguo Egipto, se empleaba el vino para la preparación de cerca del 15 por ciento de los 800 medicamentos contenidos en la Farmacopea.

En la antigua Mesopotamia también se tenía una gran apreciación por el vino. En el Código de Hamurabi, del siglo XVIII A.C., la ordenanza 108 manda ejecutar por inmersión a "la tabernera que rebaje la calidad de la bebida". Más de un fabricante de hoy habría ya muerto ejemplarmente ahogado.

En la tradición cristiana el uso del vino es prácticamente insoluble tanto de la liturgia como de numerosos episodios bíblicos. Durante la Edad Media, los alquimistas, si bien nunca dieron con la famosa piedra filosofal, sí que hallaron la manera de concentrar el alcohol. El producto de una destilación sencilla recibió el evocativo nombre de *aqua vitae*, mientras que el *aqua ardens*, producto de dos destilaciones, esencialmente era un común y corriente alcohol del 96. Este par de *aquas* se usaron durante muchos años directamente como medicamentos o como solventes de los mismos.

Como en todo, la moderación en el consumo del alcohol es lo principal. Los mensajes en ese sentido no están más parafraseando a los pensadores clásicos. Refiriéndose al uso de las drogas —pues, estrictamente, el alcohol es una droga—, el griego Teofrasto sugería lo siguiente:

"Se administra una draema si el paciente debe tan sólo animarse y pensar bien de sí mismo; el doble si debe delirar y sufrir alucinaciones; el triple si ha de quedar permanentemente loco; se administrará una dosis cuádruple si debe morir".

A cada quien le corresponde la decisión de que el número de draemas no conduzca a ningún drama.

Miguel Rubio, colaborador frecuente de esta sección, está haciendo un doctorado en parasitología en la Universidad de Bristol, en Inglaterra. Co esta entrega inicia una serie ocasional sobre los productos con contenido alcohólico.

¿Qué debe ocurrir para que a un científico con una sólida trayectoria académica le de por describir su trabajo, alegremente, en términos propios de un mudancero?

En pocas palabras: que tenga éxito. Es el caso de Ronald McKay, escocés acaudado en los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos y causante, hace un par de años, de un buen desorden en el viejo mobiliario de las neurociencias. En un artículo publicado en la revista *Nature Neuroscience* en 1998, McKay y sus colegas anunciaron una técnica que permite cultivar neuronas en el laboratorio, con cierta libertad de elegir las características específicas que se desean.

El hallazgo prometía poner de cabeza el tratamiento del mal de Parkinson, en cuyo origen está la pérdida masiva de neuronas productoras de dopamina, un neurotransmisor esencial para el control cerebral de las funciones motoras.

Si la técnica de McKay funcionase para producir cantidades sustanciales de neuronas dopaminérgicas, los médicos podrían poner en práctica la llamada "terapia celular", consistente en sustituir células defectuosas o faltantes con "refacciones" —otra vez la analogía de camioneros— manufacturadas a placer en el laboratorio.

"Hemos abierto una puerta", dijo McKay en 1998, a través de un comunicado de los NIH, "pero no está claro aún que podamos conducir un tráiler a través de ella".

Pues bien, en sólo dos años McKay no sólo ha conseguido ensanchar la puerta, sino que además va encaminado a armarse con un gran Caballo de Troya —hasta los dientes de células productoras de dopamina— que muy bien pudiera vencer, desde dentro, a esta y otras enfermedades neurodegenerativas.

NEUROLOGÍA DE JARDINEROS

Las analogías abandonan prontamente el ámbito de los cargadores para instalarse en el de los jardineros. Sin más, al tipo de células de las cuales se derivan todas las demás se les llama "células troncales", como si constituyesen el tronco de un árbol. Se comprenden mejor sus capacidades en el contexto del desarrollo embrionario. Apenas se ha producido la fertilización del huevo, comienza una cadena de subdivisiones que multiplica el número de células en progresión geométrica. Pero como de éstas habrán de derivarse todas las que acabarán por constituir al ser, es necesario que las células iniciales posean la capacidad de "especializarse".

Sólo las células producidas en las primeras subdivisiones del desarrollo embrionario son totipotentes. A partir de cierto número de ciclos de división celular, los nuevos productos ya son células "pluripotentes": pueden dar origen a muchos tipos distintos de células, pero no a todos los necesarios para la formación de un feto.

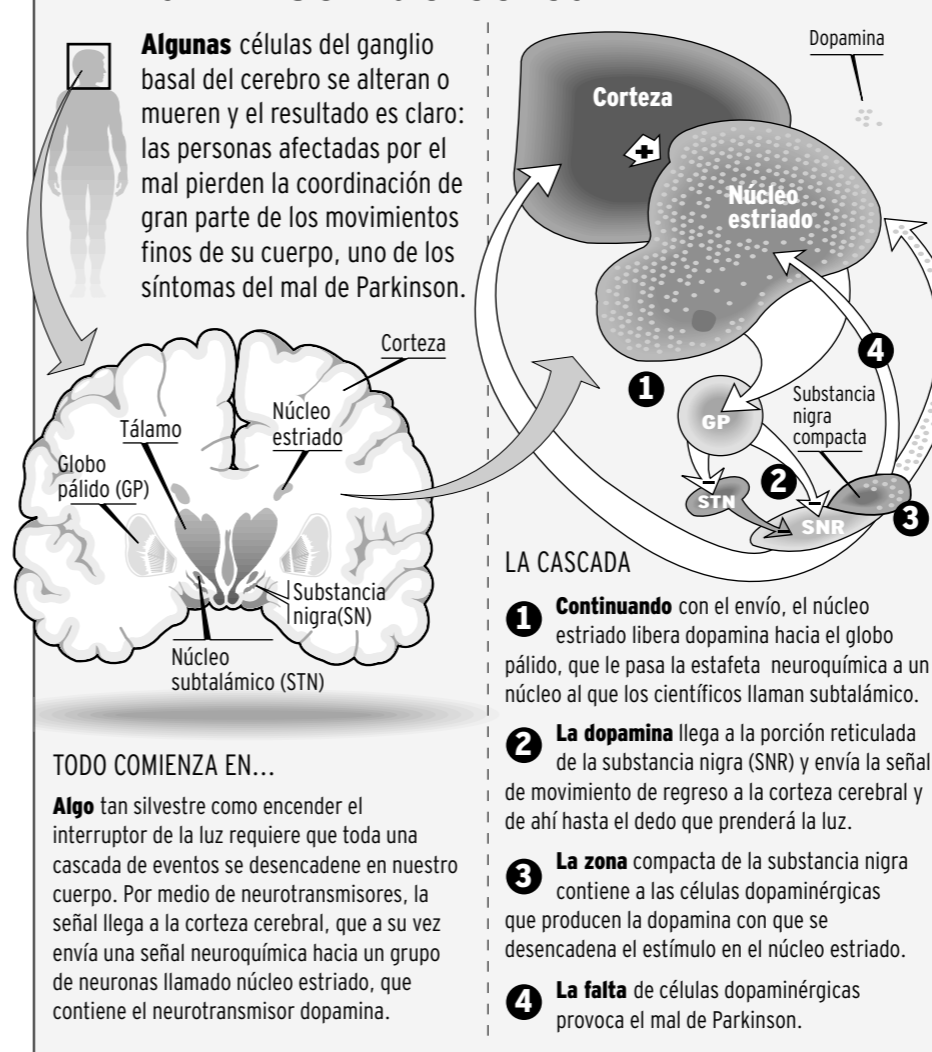
Por último, las células troncales pluripotentes que acceden al siguiente grado de especialización devienen "multipotentes", y producen células con funciones específicas. Por ejemplo, las células troncales sanguíneas, que residen en la médula ósea, rutinariamente proveen al organismo de células sanguíneas —glóbulos blancos y rojos, y plaquetas— para suplir a las que se han ido perdiendo.

La caricatura arbórea queda así: las células con mayor capacidad —totipotenciales— forman el tronco, de cuyas ramas —tronquitos especializados, o pluripotenciales— cuelgan los tallos —multipotenciales—, generadores de las hojas. Cuando éstas se caen, son reemplazadas por hojas nuevas formadas con células que provienen de los tres niveles superiores de especialización.

Pero no son ni las hojas ni los árboles y ni siquiera los glóbulos rojos lo que interesa a los investigadores del mal de Parkinson, sino cierto tipo de neuronas con la ca-

Una idea excelente para tratar los síntomas del mal de Parkinson se ha visto detenida debido a la falta de una fuente fértil de células productoras de dopamina, el neurotransmisor cuya escasez provoca el desorden motriz. Ahora, por fin, parece que se ha inventado la técnica apropiada

El Parkinson de cerca



pacidad de producir dopamina. La estrategia de interés, en este contexto, consiste en buscar la manera de encontrar, en el jardín del cerebro humano, "el arbolito" de cuyas hojas mana el neurotransmisor.

Asunto químico hasta hace relativamente poco, en que se descubrió la existencia de líneas de células troncales neuronales en el cerebro adulto: es decir, justamente un invernadero en que se producen, a lo largo de toda la vida, neuronas nuevas.

Sólo que es un invernadero en verdad pequeño, y sus productos son difíciles de aislar.

NEUROLOGÍA DE MICROECONOMISTAS

Entra en escena McKay, al volante de un camión que ha ido llenando progresivamente con tronquitos, ramitas y hojitas progresivamente más fértiles.

Su artículo de 1998 reportó la posibilidad de multiplicar células troncales neuronales en el laboratorio, y cultivarlas hasta alcanzar la madurez. En concreto, neuronas dopaminérgicas, susceptibles de ser "sembradas" en las zonas del cerebro en las que su déficit entorpece el control voluntario de las actividades motrices (ver ilustración).

El protocolo, llevado a cabo con células de ratas de laboratorio, consistía en tomar neuronas troncales embrionarias y darles tratamiento con un factor de crecimiento —una proteína que favorece la subdivisión y la supervivencia— en platos de cultivo.

"Luego de que las células se multiplicaron de 6 a 8 días, el factor de crecimiento

fué retirado (del medio) y se dejó que las células formaran agregados de neuronas", explica un documento de los NIH. "(Éstas) comenzaron a formar conexiones funcionales entre ellas, produciendo dopamina y otros neurotransmisores".

Pero lo que importa es que esta capacidad dopaminérgica se sostenga en el interior del cerebro, no en el cultivo de laboratorio, de modo que la siguiente prueba consistió en inyectarlas en las regiones cerebrales en que hacía falta la dopamina.

"Los síntomas de Parkinson en las ratas disminuyeron gradualmente", dice el documento, hasta mostrar "un 75 por ciento de mejoría en la función motriz".

Pero había un problema de oferta y demanda, si se vale estirar la analogía hasta las turbias aguas de la economía: con el método de McKay era posible, en 1998, multiplicar las células hasta unas 100 veces y no más, con lo que la producción de neuronas dopaminérgicas no alcanzaba para satisfacer las necesidades de un tratamiento clínico rutinario.

NEUROLOGÍA DEL DESENFRENO

Otra vez a escena McKay, al volante de un tráiler de Troya con un cargamento de neuronas troncales ignorantes de la prudencia, la continencia y la mesura, y llevando como carta de presentación un artículo recién publicado en el número de junio de la revista *Nature Biotechnology*.

"El hallazgo central de este estudio es que es posible generar neuronas (...) en cantidades ilimitadas a partir de células tron-

cales embrionarias", se lee en el reporte.

Bastó con modificar la técnica reportada dos años atrás para multiplicar astronómicamente la capacidad expansiva del cultivo celular.

"Este sistema experimental proporciona una herramienta poderosa para analizar los mecanismos moleculares que controlan las funciones de estas neuronas *in vitro* e *in vivo*", explican los autores, "y, potencialmente, para entender y dar tratamiento a malestares neurodegenerativos y psiquiátricos".

Además, "las células troncales embrionarias proliferan sin límite y son fácilmente accesibles a la manipulación genética", lo cual las hace susceptibles de ser empleadas en terapias celulares.

El artículo proporciona evidencia experimental no sólo de que las neuronas quedan atrapadas en una orgía fecundadora sin fin, sino también de que los productos de tal lascivia son a su vez neuronas funcionales y genuinamente productores de dopamina y de serotonina, otro neurotransmisor de amplia actividad en el cerebro humano, involucrado, según la teoría en boga, en los mecanismos de depresión.

En lo tocante al mal de Parkinson, McKay se muestra cautelosamente optimista: "Aunque hacen falta estudios en roedores Parkinsonianos para establecer mejor la función y seguridad del empleo *in vivo* de las neuronas dopaminérgicas derivadas de las células troncales embrionarias, nuestros resultados demuestran que (...) producen dopamina, responden a neurotransmisores y exhiben actividad sináptica espontánea".

LAS CUENTAS DE LA LECHERA

En teoría, pues, la implantación de estas células dopaminérgicas —resuelto el problema de la oferta y la demanda— debería conducir, al menos, a la disminución gradual de los síntomas del Parkinson, o al menos aquellos que son directamente imputables a la falta de dopamina.

Pero nadie sabe con certeza si las neuronas sobrevivirán luego de la implantación o por cuánto tiempo, ni si formarán conexiones funcionales inesperadas o incluso tumores.

"La posibilidad de obtener un gran número de células no es suficiente para asegurar su sobrevivencia dentro del transplante ni su funcionalidad", dijo a REFORMA la doctora Leticia Verdugo, de la UNAM, colaboradora de René Drucker, líder a nivel mundial en el estudio de implantación de células en el cerebro de pacientes con Parkinson.

Verdugo y Drucker reportaron una técnica de diferenciación de células cromafines —provenientes de la médula suprarrenal— mediante campos magnéticos (REFORMA, 25/02/1999) para convertirlas en dopaminérgicas. Un artículo en la revista *Archives of Medical Research*, de enero de 1999, describe los resultados en un paciente al cual le fueron implantadas.

"Realizamos una prueba funcional del cerebro transplantado con nuestras células", dijo Verdugo. "Después de 7 meses, vimos que el transplante estimuló la actividad del cerebro, pero no sabemos si continúan ahí las células que transplantamos".

De hecho, se ignora la cantidad necesaria para obtener resultados que hagan que valga la pena el procedimiento quirúrgico involucrado.

En este punto hay datos preliminares, según reportan McKay y sus colegas. Calculan que hay unas 30 mil neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (ver ilustración) del cerebro de las ratas y que con unas mil células implantadas alcanza para inducir un buen grado de recuperación en animales con Parkinson.

La técnica que anuncian les permite producir las neuronas en el orden de varios millones, suficientes para hacer entrar los camiones de McKay con varios caballos de Troya de multipotencia.

ALEPH CERO

Laser armónico

Por Shahan Hacyan

CUENTA LA LEYENDA QUE PITÁGORAS DESCUBRIÓ LA ARMONÍA numérica del mundo en la relación entre las notas musicales. Una cuerda cuya longitud se reduce a la mitad, sin cambiar su tensión, vibra en la misma nota pero una octava más arriba. En el lenguaje de la física, la nota de una cuerda corresponde a su frecuencia fundamental de vibración, pero también puede vibrar con frecuencias que son múltiplos enteros (doble, triple, cuádruple, etcétera) de esa frecuencia fundamental. Estas otras vibraciones, de menor intensidad que la fundamental, corresponden a notas justo una octava arriba, y se les llama frecuencias armónicas.

Lo anterior es válido para cualquier onda. En particular,

la luz es una onda electromagnética y, como tal, vibra con una cierta frecuencia. La luz roja, por ejemplo, es una onda que vibra unas 400 billones de billones de veces por segundo, mientras que una onda de luz violeta vibra unas 750 billones de billones de veces por segundo. Pero el espectro de ondas electromagnéticas se extiende sobre todas las frecuencias; más allá del violeta, con frecuencias mayores, se encuentran radiaciones más energéticas que son invisibles al ojo humano: el ultravioleta, los rayos X y los rayos gamma.

¿Existe algún mecanismo para producir frecuencias armónicas a partir de una onda de luz? ¿Algo equivalente, para la luz, a pulsar una cuerda de guitarra para producir sonidos más agudos? Un mecanismo físico para "pulsar" una onda luminosa tendría importantes aplicaciones, por ejemplo, en la construcción de láseres de alta energía. Justamente, hace pocos días un equipo de físicos experimentales de la Universidad de Michigan reportó el resultado de un experimento en el que lograron obtener frecuencias armónicas de una luz de láser.

Los láseres que se utilizan en la actualidad emiten en las frecuencias que corresponden a la luz infrarroja y la visible. Hasta la fecha, no se ha logrado construir uno que emita en frecuencias más altas, y el láser de rayos X de las películas de ciencia ficción es todavía un sueño. El grupo de Michigan utilizó una técnica que consiste en enviar un haz de láser muy potente a un plasma, para

obtener un nuevo haz de luz con una frecuencia que es armónica de la original. En el experimento mencionado, concentraron la luz de un láser que vibra con una frecuencia de 285 billones de billones de veces en un segundo —que corresponde al infrarrojo— y obtuvieron una luz emitida con exactamente el triple de esa frecuencia: una luz de láser que cae en el ultravioleta.

Para entender las ideas básicas del mecanismo, recordemos que el plasma —el cuarto estado de la materia— es un gas ionizado en el que los electrones se han escapado de los átomos y circulan libremente, produciendo una corriente eléctrica (por ejemplo, el gas incandescente en un tubo de neón). Cualquier gas, por encima de cierta temperatura —que depende de cada sustancia—, se vuelve plasma. Una particularidad del plasma es que los electrones libres tienen una fuerte interacción con la luz y la desvían continuamente, razón por la cual un plasma brilla, pero no es transparente. (El Universo en sus primeros 300 mil años estaba en forma de plasma: el Fuego Primordial; ver nuestra columna de 01/06/2000).

En condiciones comunes, una onda de luz puede chocar con un átomo o un electrón y rebotar cambiando su dirección, pero sin cambiar su frecuencia; esto sucede si la velocidad de la partícula no es demasiado grande. Sin embargo, la situación cambia por completo cuando la luz choca con electrones que se mueven con casi la velocidad de la

luz, la máxima velocidad permitida por la Naturaleza. En este caso, suceden una serie de fenómenos que aún no están bien estudiados, pues involucran procesos que sólo se pueden describir con la teoría de la relatividad, la única válida para velocidades tan grandes. En el experimento de Michigan, se encontró el efecto inesperado de que un haz de luz, al chocar con electrones que se mueven a muy alta velocidad, no se dispersa al azar, sino que rebota en un cono estrecho alrededor de la dirección del haz original. Pero lo más interesante es que las ondas de luz, en este caso, rebotan con una nueva frecuencia que es exactamente el triple de la frecuencia original que poseían.

Este fenómeno novedoso se debe exclusivamente a la alta velocidad de los electrones que andan libres en el plasma. En el experimento, se envía un primer pulso de láser que acelera los electrones a velocidades cercanas a la de la luz. Acto seguido, se envía un segundo pulso de láser que choca con esos electrones y se dispersa en un cono, con una frecuencia triple. Los electrones rápidos producen frecuencias armónicas en la luz con la que tienen interacción. El método podría servir en el futuro cercano para generar luz láser de altas frecuencias, correspondiente a la luz ultravioleta. Y quizás, en un futuro un poco más lejano, para fabricar un láser de rayos X. Una aplicación más de los plasmas.

hacyan@fenix.itsicacu.unam.mx