



Salvador Zubirán

1898-1998

TOMO VI

*El Instituto Nacional de
la Nutrición Salvador Zubirán:
Pasado, presente y futuro*

BIOQUÍMICA

Guillermo Soberón

Por la honrosa y grata encomienda que me hiciera Donato Alarcón, director del Instituto, habré de referir cómo surgió el Departamento de Bioquímica en la institución y el desarrollo que tuvo desde su inauguración oficial el 12 de octubre de 1957 hasta el año de 1971. Lo que ha pasado en los últimos veintisiete años y su proyección futura queda a la responsabilidad de Alberto Huberman, quien lo ha dirigido en este último lapso.

Agradezco las conversaciones y el material que me proporcionaron Jaime Mora y Marcos Rojkind, quienes fueron jefes del Departamento de 1965 a 1966 y de 1967 a 1971, respectivamente.

EL ORIGEN

En el libro del jubileo del maestro Zubirán, en 1973, escribí que una de sus principales virtudes, que le llevaron a construir y desarrollar instituciones, ha sido su condición de visionario. En efecto, él ha podido anticipar la importancia de las áreas que, en el fascinante mundo de la investigación biomédica, se van desarrollando para anticiparse y buscar su implantación en núcleos convenientes, desde luego el más favorecido ha sido el Instituto que lleva su nombre. Para ello se ha valido de un mecanismo que le ha resultado eficiente: ha escogido gente promisoría y la ha colocado en lugares adecuados del extranjero donde captan el "estado del arte" en cada materia y vuelven a la institución a implantarla y a desarrollarla.

Es así que en 1949, no mucho tiempo después de que el Hospital de Enfermedades de la Nutrición abriera sus puertas el 12 de octubre de 1946, el maestro Zubirán envió a Pepe Laguna a realizar estudios de posgrado en bioquímica a las Universidades de Glasgow y Harvard.

Pepe regresó a México en 1951 y empezó los primeros esfuerzos de investigación bioquímica en una pequeña franja, de unos ocho metros cuadrados, del laboratorio clínico de química que estaba a cargo de Chabela Escobar.

En 1952, yo habría de seguir sus pasos. Llegué a Nutrición en julio de 1949, con el propósito de hacerme internista y a tal fin logré enrollarme en residencia que entonces existía. Mi tránsito por la institución me llevó a enfocar más mi aspiración y decidí entonces ser endocrinólogo. Esta opción no llegó a desarrollarse pues, siguiendo el consejo del maestro Francisco Gómez Mont, me incorporé con Pepe Laguna cuando, a su regreso, justo iniciaba sus actividades de investigación. Ahí pronto me convencí de que la bioquímica era la disciplina que realmente colmaba mis ambiciones.

Por eso me organicé, contando con el apoyo y el estímulo del maestro Zubirán, para hacer un doctorado, bajo la guía tutelar del profesor Philip P. Cohen, en el Departamento de Química Fisiológica de la Escuela de Medicina de la Universidad de Wisconsin, en donde radiqué de 1952 a 1956.

Los esfuerzos de Pepe Laguna no lograron fructificar en Nutrición, pues era la época difícil en que los recursos económicos para la investigación escaseaban, particularmente en las áreas innovadoras. De ahí que Pepe tuvo que fragmentar su tiempo e interés en tres pistas diferentes: Nutrición, la Escuela Nacional de Medicina de la UNAM y la industria químico farmacéutica. A esta última también le llevó el maestro Zubirán, quien había recibido la encomienda presidencial de ver la posibilidad de desarrollar algunas empresas alemanas confiscadas en los años de 1940 con motivo de la Segunda Guerra Mundial. En el año de 1955 un donativo de la Fundación Rockefeller a la Escuela de Medicina le dio la oportunidad de desarrollar sus departamentos de ciencias básicas, por lo cual Laguna fue requerido a trabajar de tiempo completo, donde asumió la responsabilidad de impulsar y consolidar la bioquímica, misión que durante diecisiete años cumplió con singular éxito.

Así que, desde 1955, el maestro Zubirán me notificó que, a mi regreso, entraría yo al relevo, con la esperanza de que, para entonces, habría mejores condiciones para desarrollar la Bioquímica en Nutrición.

EL CONTEXTO EN EL INICIO DEL DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA DEL HOSPITAL DE ENFERMEDADES DE LA NUTRICIÓN

El Hospital nació con tres áreas clínicas: endocrinología, gastroenterología y hematología; había cuatro laboratorios clínicos: hormonas, hematología, bacteriología y química, éste último, además de las técnicas habituales, realizaba pruebas de funcionamiento hepático y otras especializadas en apoyo de la gastroenterología; también tenía un gabinete de radiología y un departamento de anatomía patológica. Este arrancó bajo la responsabilidad de Franz Lichtenberg, alumno de Costero y, en 1949, asumió la jefatura Edmundo Rojas, cuando retornó de Harvard, donde se especializó durante varios años. Por cierto, cuando me incorporé a Nutrición y en tanto se llegaba el tiempo de ingresar como residente, por indicación del maestro Zubirán me pasé seis meses en Patología; ahí aprendí mucho, pues pude acomodar conocimientos clínicos, hasta entonces abstractos, ya con un sustento anatómico. A punto estuve de hacerme patólogo.

Cuando regresé de Wisconsin en 1956, sólo unos cuantos hacían investigación bioquímica: Roberto Llamas en el Instituto de Biología, también jefe de Servicio en Nutrición, y ahí mismo Memo Massieu había apenas instalado su laboratorio; Pepe Laguna comenzaba con su departamento en la Facultad de Medicina, donde se añadieron Jesús Guzmán, Carlos del Río y Raúl Ondarza. En el Instituto Politécnico Nacional laboraban en forma independiente Manuel Castañeda Agulló y Guillermo Carbajal. Jesús Kumate tenía ya su laboratorio en el Hospital Infantil y Edmundo Calva retornaba de Wisconsin para organizar la bioquímica en el Instituto Nacional de Cardiología.

Se podría decir que en ese entonces empezaba a crearse conciencia de la importancia de la bioquímica, sobre todo, en su relación con la creciente corriente de investigación biomédica, de ahí su ubicación inicial en instituciones de educación superior y en instituciones médicas.

LOS RECURSOS PARA INICIAR EL DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA

No era fácil conseguir los recursos económicos, por lo cual el Maestro Zubirán adoptó la estrategia de dividir lo que se hacía necesario en tres partes: la construcción del departamento en la azotea del vetusto edificio de Nutrición (en la entonces parte nueva, que es la que daba al frente, hacia la calle de Jiménez) sería asumida directamente por la institución mediante algunos recursos propios que había podido allegarse y por un pellizco al exiguo presupuesto; el mobiliario, por un donativo de la Lotería Nacional logrado con el apoyo del secretario de Salubridad y Asistencia, Ignacio Morones Prieto y en fin, el equipo inicial sería adquirido por medio de aportaciones de diez laboratorios químico farmacéuticos a cada uno de los cuales se solicitó la cantidad de tres mil dólares. En esta última tarea se contó con la gran ayuda de don Enrique Chávez Peón, a la sazón presidente de Cyanamid de México.

Ya desde el verano de 1955, aprovechando unas vacaciones en México, yo había pasado numerosas horas discutiendo con Roberto Zubirán los pormenores de los espacios que podrían edificarse y a los cuales teníamos que ajustarnos. Roberto se ocupaba de hacer milagros con el mantenimiento y de añadir los múltiples parches que entonces se realizaron.

A pesar de que estaba previsto que todo estaría listo para julio de 1956 en que se suponía que regresaría definitivamente a México, en septiembre de ese año, que fue cuando me incorporé a Nutrición, la construcción había avanzado sólo a que los nuevos muros alcanzaban dos metros de altura, pues los problemas inherentes al flujo financiero imprimían gran lentitud al proceso. Por supuesto que el mobiliario y el equipo también estaban en veremos.

Hubo que esperar hasta el 12 de octubre de 1957 para la inauguración del Departamento de Bioquímica con una ceremonia a la que asistieron el Rector de la Universidad Nacional Autónoma de México, Nabor Carrillo y el secretario de Salubridad y Asistencia, Ignacio Morones Prieto. Habían transcurrido once años desde que Nutrición abriera sus puertas, ocho años de que el maestro Zubirán pensó que era importante que la bioquímica se desarrollara en la institución y saliera Laguna a Glasgow, cinco años de que yo había partido para Wisconsin y dos años de que se decidió construir el Departamento. En un principio no había presupuesto para la nómina del personal que habría de laborar ahí, menos teníamos para los gastos de operación. Sí se contaba con la audacia y el entusiasmo del maestro Zubirán y con las mu-

chas ganas que teníamos de que la bioquímica adquiriera carta de naturalización en Nutrición y en México.

El tiempo transcurrido desde mi llegada a México hasta el inicio del Departamento no fue de ninguna manera perdido pues me lo pasé inmerso en una intensa actividad. De una parte, seguir la construcción y apoyar al Maestro en sus gestiones para conseguir el mobiliario y el equipo; de otra parte, empezar a organizar la enseñanza de posgrado en bioquímica, conducir el trabajo de la Sociedad Mexicana de Bioquímica que se organizó formalmente en julio de 1957 y me eligió su primer presidente y, sobre todo, organizar la formación de los primeros médicos nutriólogos de la institución, pues el Maestro me dio esta responsabilidad cuando le fueron adjudicadas, a principios de 1957, facilidades y funciones del Instituto de Nutriología, localizado en Tacuba, que había sido fundado en 1944 por don Francisco de P. Miranda.

ORGANIZACIÓN Y PRIMERAS METAS DEL DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA

El departamento quedó constituido por cinco laboratorios, a saber: el de enzimología, directamente a mi cargo; el de nutrición, cuyo jefe sería Carlos Gitler quien en 1958 se incorporaría al grupo, una vez obtenido su doctorado en Wisconsin; el de hormonas, que desde 1946 empezó con el Hospital de Enfermedades de la Nutrición, siempre a cargo de Francisco Gómez Mont; el de agua y electrolitos, bajo Alfonso Rivera, a su retorno de Bethesda en 1958; y, en fin, el de lípidos y diabetes, jefaturado por Luis Domenge. Si bien el trabajo propiamente bioquímico se desarrollaba en los dos primeros, pareció conveniente en aquel tiempo de inicio acomodar a los otros tres laboratorios en una unidad funcional, pues había algunos intereses compartidos, fundamentalmente ciertos equipos y el bioterio.

Cuatro fueron los propósitos que nos animaron desde un principio: hacer investigación de calidad, formar investigadores bioquímicos, permear la bioquímica hacia otras áreas de interés en la investigación biomédica y dar presencia a la disciplina en el ámbito científico nacional.

Lo que habré de narrar a continuación se refiere, principalmente, al trabajo de los laboratorios de enzimología y de nutrición los cuales tenían tareas comunes, sobre todo en lo que toca a la investigación y a la

docencia de alto nivel. Así, el desarrollo de los laboratorios de hormonas, agua y electrolitos y diabetes será descrito por los relatores de endocrinología, biología de la reproducción y nefrología.

LA INVESTIGACIÓN DESARROLLADA

Flotaba en el ambiente institucional la noción de que la alimentación deficiente producía en el adulto, a largo plazo, ajustes metabólicos que le permitirían adaptarse a tales circunstancias, si bien en condiciones de vulnerabilidad. De hecho, el trabajo realizado por Zubirán y Gómez Mont¹ fue un intento de avanzar en esa hipótesis. Este planteamiento fue una importante referencia en relación con las líneas de investigación que se abrieron en los primeros años del departamento:

a) Se propuso explorar mecanismos de regulación metabólica, expresados a través de cambios en actividades enzimáticas de diversas vías metabólicas en animales alimentados con una dieta conteniendo zeína, proteína deficiente en triptofano y lisina. A fin de hacer manifiestas posibles diferencias, la medición se hacía en el hígado en crecimiento rápido.

El sistema repleción posdepleción (crecimiento que sigue a un periodo de inanición extremo) y la regeneración poshepatectomía parcial sirvieron para explorar la recuperación de la masa hepática en dos circunstancias distintas, pues en el caso de la repleción no hay aumento en el número de células mientras que en la regeneración posthepatectomía la ganancia en masa es por la formación de nuevas células.

Los resultados de esas investigaciones realizadas en los años 1958 y 1959 fueron publicados en 1961^{2,3} pues teníamos el empeño de que aparecieran en una revista del más alto rigor científico y la discusión

¹ Zubirán, Salvador, Gómez Mont, Francisco. "Endocrine disturbances in chronic human malnutrition", *Vitamins & Hormones*, XI, 97, 1953. El trabajo fue recogido por Juan Somolinos en la obra *Contribuciones mexicanas a la investigación médica*, publicada por la UNAM.

² Soberón, G., Sánchez, E., "Changes in Effective Enzyme Concentration in the Growing Rat Liver I. Effects of Starvation Followed by Refeeding", *J. Biol. Chem.*, 1961; 236: 1602.

³ Sánchez, E., Soberón, G., Palacios, O., Lee, E., y Kuri, M., "Changes in effective enzyme concentration in the growing rat liver II. Liver regeneration after partial hepatectomy", *J. Biol. Chem.*, 1961; 236: 1607.

con los editores del *Journal of Biological Chemistry* fue penosa, difícil y prolongada. Las principales objeciones fueron de carácter metodológico y de interpretación en los cambios observados en las actividades enzimáticas, pues nosotros insistíamos en que, habiendo realizado la cinética de cada una de las enzimas para medir las actividades con un margen de exceso de sustrato y cofactores, el ensayo era indicador de la cantidad de apoenzimas. También hubo reparos de forma en los artículos sometidos y hasta de lenguaje. A todos pudimos dar respuesta razonable y desde entonces aprendimos que no hay que pelear con los editores.

Hay que tomar en cuenta que, en esos tiempos, los conceptos emanados del modelo de Jacob y Monod apenas empezaban a surgir, de modo que muy poco o nada se sabía de mecanismos de regulación metabólica a nivel molecular, ulteriormente esclarecidos.

b) Un enfoque paralelo que produjo resultados que llevaron a continuar la investigación por caminos promisorios fue explorar el efecto de la dieta deficiente en una vía multienzimática, la biosíntesis de urea, y probar su capacidad de respuesta frente a una carga de amoníaco,⁴ previamente hubo que determinar la distribución tisular de dicha carga y su ulterior movilización hacia la síntesis de urea para su excreción.⁵

c) Jaime Mora buscó la relación entre la actividad de las enzimas del ciclo de la urea y los hábitos de excreción nitrogenada.^{6,7} De esos estudios se describió una nueva enzima, la guanido ureo hidrolasa y la existencia de dos tipos de arginasa, una presente en el hígado de los animales ureotélicos y otra en el hígado de animales uricotélicos y en *N. crassa*. Precisamente la existencia de una poza metabólica de NH_3 elevada, la presencia, el carácter uricotélico de la arginasa y la existencia de ureasa le llevaron a postular que en *N. crassa* no opera un ciclo de la urea, a pesar de que están presentes todas las actividades enzimáti-

⁴ Flores, G., Rosado, A., Torres, J. y Soberón, G., "Liver enzyme activities in the ammonia fixation by the rat", *Am J Physiol*, 1962; 203: 43.

⁵ Rosado, A., Flores, G. Mora, J., y Soberón, G., "Distribution of an ammonia load in the normal rat" *Am J Physiol*, 1962, 203: 37.

⁶ Mora, J., Martuscelli, J., Ortiz Pineda, J., y Soberón, G., "Studies on the regulation of the urea biosynthesis enzymes", *Biochim J*, 1965; 96: 28.

⁷ Mora, J., Tarrab, R., Martuscelli, J., y Soberón, G., "Characteristics of the arginase from ureotelic and non ureotelic animals", *Biochim J*, 1965, 96: 588.

cas requeridas, sino que ahí la arginasa funciona en el catabolismo de arginina.⁸ Aquellos hallazgos le permitieron a establecer, primero en el Instituto de Investigaciones Biomédicas (1967-1980) y luego en el Centro de Investigación sobre Fijación del Nitrógeno (1981-), ambos de la UNAM, cuatro líneas de investigación que han sido muy productivas, a saber: mecanismos moleculares de homeostasis del nitrógeno en animales; fisiología molecular de la asimilación de amonio en microorganismos; búsqueda y reciclaje del nitrógeno en microorganismos; y, ecología molecular del intercambio del nitrógeno fijado por carbono.

d) Una posibilidad para aprender sobre la regulación de una vía metabólica al establecerse una función concreta la ofrece el cambio de amonotelismo a ureotelismo durante la metamorfosis del ajolote mexicano. Esta es una especie neoténica que transcurre su vida en el agua en estado larvario y así se reproduce; su respiración es branquial. La metamorfosis se puede inducir añadiendo tiroides en su ambiente, sale al exterior, adquiere respiración pulmonar y excreta urea en vez de NH_3 . Se observó que el cambio no se acompaña de un incremento en las actividades enzimáticas que intervienen en la biosíntesis de urea, sino sólo en la capacidad de la arginasa, que es de carácter ureotélico, de hidrolizar arginina endógena, lo cual tiene trascendencia para entender la relación estructura-función. Aun cuando esta línea de investigación,^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16} fue fundamentalmente desarrollada en el Instituto

⁸ Castañeda, M., Martuscelli, J., y Mora, J., "Catabolism of L-arginine in *N. crassa*. *Biochim Biophys Acta*, 1967; 141: 276-286.

⁹ Soberón, Guillermo, Ortiz Pineda Juana y Tarrab, Rebeca, Characteristics of the ureotelic arginase and its role in the advent of ureotelism during the metamorphosis of the Mexican axolotl. *International Symposium Enzymatic Aspects of Metabolic Regulation, Nat Cancer Inst. Monogr* 27:283-295, 1967.

¹⁰ Soberón, Guillermo, Rafael Palacios and Rebeca Tarrab. The role of liver arginase of the Mexican axolotl in the advent of ureotelism. *Fed Proc.*, 27:335, 1968.

¹¹ Palacios, Rafael, Rebeca Tarrab and Guillermo Soberón. Studies on advent of ureotelism. Factors that render the hepatic arginase of the Mexican axolotl able to hydrolyse endogenous arginine. *Biochim J*, 110: 425-433, 1968.

¹² Palacios, Rafael, Carlos Huitrón and Guillermo Soberón. Studies on the advent of ureotelism. The effects of divalent cations on the capacity of the hepatic arginase of the Mexican axolotl to hydrolyse endogenous arginine. *Biochim J*, 114: 449-454, 1969.

¹³ Palacios, Rafael, Carlos Huitrón and Guillermo Soberón. The effect of divalent cations on the hydrolysis of endogenous arginine. *Fed Proc.*, 28: 886, 1969.

¹⁴ Palacios, Rafael, Carlos Huitrón and Guillermo Soberón. Preferential hydrolysis of endogenous arginine by rat liver arginase. *Biochim Biophys Res. Commun.*, 38(3): 438-443, 1970.

de Investigaciones Biomédicas por Rafael Palacios, fue concebida en Nutrición donde se realizaron los primeros esfuerzos.

e) También se estudió el efecto de una dieta deficiente sobre ciertas actividades enzimáticas en los eritrocitos. Habida cuenta de que estas células no sintetizan proteína, cualquier variación es consecuencia de las correspondientes apoenzimas en células precursoras o de los cofactores involucrados. Estela Sánchez, quien intervino en la investigación relatada en el inciso a), fue la mayormente involucrada en estos trabajos.^{17, 18}

f) Jesús Torres estudió la caracterización y posible diferenciación, por sus correspondientes energías de activación, de las isozimas de fosfatasa alcalina de hígado y de hueso, así como su valor diagnóstico en diversas hepatopatías y osteopatías donde esta actividad se incrementa.¹⁹

g) Los estudios cinéticos en las enzimas implicadas en las distintas investigaciones determinaron, en algunos casos, profundizar en aspectos específicos. Tal sucedió en trabajos relacionados con aldolasa,²⁰ desoxirribodolasa,²¹ beta-glucuronidasa,²² ATPasa²³ y aspartato aminotransferasa.²⁴

¹⁵ Palacios, Rafael, Carlos Huitrón and Guillermo Soberón. Intervening factor in the preferential hydrolysis of endogenous arginine by rat liver arginase. *Fed Proc.*, 29: 914, 1970.

¹⁶ Tarrab, Rebeca, Jesús Rodríguez, Carlos Huitrón, Rafael Palacios and Guillermo Soberón. Molecular forms of rat-liver arginase, isolation and characterization. *Europe J Biochim*, 49: 457-467, 1974.

¹⁷ Sánchez de Jiménez, Estela, Jesús Torres, Victoria Eugenia Valles, José Solís and Guillermo Soberón. Studies on the oxidation-reduction system of the erythrocyte. *Biochim J*, 97: 887-891, 1965.

¹⁸ Sánchez de Jiménez, Estela; Victoria Eugenia Valles, María de la Paz de León and Guillermo Soberón. Active transport and enzyme of the erythrocyte membrane under protein deprivation. *Biochim J*, 97: 892-896, 1965.

¹⁹ Torres, Jesús y Guillermo Soberón. Estudios cinéticos en la fosfatasa alcalina del suero humano. *Ciencia*, 24: 61, 1965.

²⁰ Sánchez de Jiménez, Estela; Evangelina Lee, Jesús Torres and Guillermo Soberón. On the mechanism of the effects of ionic strength on crystalline aldolase activity. *J Biol. Chem.*, 239: 4154-4158, 1965.

²¹ Valles, Victoria Eugenia, Estela Sánchez and Guillermo Soberón. On the activity of deoxyriboaldolase during liver regeneration. *Biochim Biophys Acta* 61: 451-454, 1962.

²² Mora, Jaime, Luis Cañedo and Guillermo Soberón. On the metabolic role of b-glucuronidase. *Biochim Biophys Acta*, 101: 137-140, 1965.

²³ Estela Sánchez de Jiménez, Victoria Eugenia Valles, María de la Paz de León and Guillermo Soberón. The conversion of ouabain non-sensitive ATPase on the rat erythrocyte into a sensitive enzyme by means of starvation. *Fed Proc.*, 24: 670, 1965.

²⁴ Sánchez de Jiménez, Estela; Aurora Brunner and Guillermo Soberón. Characteristics of aspartate aminotransferase isozymes of rat and chicken livers. *Arch Biochim Biophys*, 120: 175-185, 1967.

h) Carlos Gitler estableció dos interesantes líneas de investigación:

- Mediante la técnica del asa intestinal aislada en forma de saco invertido (la mucosa hacia fuera, la serosa al interior) estudió la cinética de la absorción de aminoácidos en distintas mezclas, algunas simulando dietas deficientes, demostrando competencias entre las diferentes moléculas.²⁵
- En distintas condiciones de nutrición y daño hepático midió la respuesta de la enzima inductiva triptofano pirrolasa.²⁶

i) A su incorporación como jefe del Departamento de Bioquímica en 1966, Marcos Rojkind continuó su investigación sobre el metabolismo de la colágena que había iniciado desde su tesis profesional realizada en la Unidad de Patología que la Facultad de Medicina implantó en el Hospital General de México bajo la dirección de Ruy Pérez Tamayo y que continuó en su entrenamiento postdoctoral en el Albert Einstein College of Medicine.

Durante su estancia en Nutrición demostró que el incremento de colágena hepática en la cirrosis se produce por una mayor síntesis de la proteína, esclareció la naturaleza y la vía biosintética de los enlaces covalentes de la colágena así como su regulación y la relación con la poza libre de prolina y los niveles séricos de este aminoácido y de ácido láctico.^{27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}

²⁵ Delhumeau, G., Vélez Pratt, G., and Gitler, C. The absorption of amino acid mixtures from the rat small intestine. I. Equimolar mixtures and those simulating egg albumin, casein and zein. *Nutrition* 77: 52, 1962.

²⁶ Alemán, V., and Gitler, C. The induction of tryptophan pyrrolase. I. Influence on the conversion of tryptophan to kynurenine and pyridine nucleotides in normal and carbon tetrachloride-treated rats. *Arch. Biochim. Biophys.* 96: 77, 1962.

²⁷ Rojkind, M. and Juárez, H. The nature of the collagen defect in lathyrism. *Biochim Biophys. Res. Commun.* 25:481-486, 1966.

²⁸ Rojkind, M., Rhi, L. and Aguirre, M. Biosynthesis of the intramolecular cross-links in rat skin collagen. *J. Biol. Chem.* 243:2266-2272, 1968.

²⁹ Huberman, A., Recio, A. and Rojkind, M. Collagen biosynthesis in normal and cirrhotic rat liver slices. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 131:200-203, 1969.

³⁰ Rojkind, M., and Gutiérrez, M. The binding of thiosemicarbazide to collagen in vitro: *Arch. Biochim. Biophys.* 131:116-122, 1969.

³¹ Rojkind, M., Gutiérrez, A.M., Zeichner, M., and Lent, R.W. The nature of the intramolecular cross-link in collagen. *Biochim. Biophys. Acta.* 217:512-522, 1970.

³² Rojkind, M., and Díaz de León, L. Collagen biosynthesis in cirrhotic rat liver slices: a regulatory mechanism. *Biochim. Biophys. Acta.* 217:512-522, 1970.

³³ Kershenovich, D., Fierro, F.J. and Rojkind, M. The relationship between the free pool of proline and collagen content in human liver cirrhosis. *J. Clín. Invest.* 49:2246-2249, 1970.

De estos trabajos surgió el planteamiento de una terapia antifibrogénica que extendió en colaboración con Kershenobich y Uribe, investigadores clínicos del Instituto Nacional de la Nutrición,^{34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42} aún cuando su trayectoria lo llevó al Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (1970-1975) y al Albert Einstein College of Medicine (1975-).

LA FORMACIÓN DE BIOQUÍMICOS

Esta fue una de las tareas fundamentales del departamento de bioquímica. La vocación del Hospital de Enfermedades de la Nutrición por la educación de posgrado facilitó su implantación y desarrollo, si bien hubo que superar dificultades de diversa índole.

Existió la circunstancia afortunada de una consulta que hizo en 1957 Ned C. Fahs, jefe de la División de América Latina de la Fundación W. K. Kellogg en el sentido de si sería posible definir y cumplir en México los prerrequisitos que debiera llevar a cabo Julio Macouzet, médico

³⁴ Rojkind, M., Uribe, M., and Kershenobich, D. Colchicine and the treatment of liver cirrhosis. *Lancet*, 7793:38-39, 1973.

³⁵ Rojkind, M. Inhibition of liver fibrosis by L-azetidine-2-carboxylic acid in rats treated with CCl_4 . *J. Clin. Invest.* 52:2451-2456, 1973.

³⁶ Kershenobich, D., and Rojkind, M. Effect of the administration of L-azetidine-2-carboxylic acid on albumin and transferring biosynthesis by liver slices of rats treated with CCl_4 . *Biochim. Biophys. Acta.* 319:216-222, 1973.

³⁷ Alarcón-Segovia, D., Ibáñez, G., Kershenobich, D. and Rojkind, M. Treatment of scleroderma. *Lancet* 7865:1054-1055, 1975.

³⁸ Rojkind, M. and Kershenobich, D. Effect of colchicine on collagen, albumin and transferrin synthesis by cirrhotic rat liver slices. *Biochim. Biophys. Acta* 378:415-423, 1975.

³⁹ Mata, J. M., Kershenobich, D., Villarreal, E. and Rojkind, M. Serum free proline and free hydroxyproline in patients with chronic liver disease. *Gastroenterology*, 68:1265-1269, 1975.

⁴⁰ Kershenobich, D., Uribe, M., Suárez, G.I., Mata, J.M., Perez-Tamayo, R. and Rojkind, M. Treatment of cirrhosis with colchicine. A double-blind randomized trial. *Gastroenterology* 77:532-536, 1979.

⁴¹ Kershenobich, D., García-Tsao, G., Álvarez-Saldaña, S. and Rojkind, M. Relationship between blood lactic acid and serum proline in alcoholic liver cirrhosis. *Gastroenterology* 80: 1012-1015, 1981.

⁴² Kershenobich, D., Vargas, F., García-Tsao, G., Pérez-Tamayo, R., Gent, M. and Rojkind, M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *New Engl. J. Med.* 318: 1709-1713, 1988.

de la Universidad de Michoacán antes de su incorporación en el Departamento de Química Fisiológica de la Universidad de Wisconsin, situación que era aparente de la experiencia que yo había vivido. Le manifesté que no sólo era posible y conveniente, sino que podríamos organizar en nuestro país la enseñanza de la bioquímica hasta el nivel de Maestría, lo cual permitiría su desarrollo y haría factible una mejor selección de los candidatos, quienes podrían aprender los fundamentos en nuestro país a menor costo y sin las presiones del idioma y de un ambiente distinto. Así logramos obtener un donativo importante que nos permitió cumplir con el compromiso adquirido. Desde luego, contamos con el gran apoyo del Instituto de Química de la UNAM por la comprensión de su Director, Alberto Sandoval, y de quien le seguía en jerarquía, José Herrán. Los laboratorios de bioquímica de Cardiología y del Hospital Infantil se sumaron en la empresa.

Desde un principio buscamos el reconocimiento de la UNAM para esas actividades y logramos, fundamentalmente por el esfuerzo que desplegara el Maestro Zubirán ante las autoridades universitarias, que la Facultad de Ciencias reconociera los estudios, siempre y cuando fueran realizados por biólogos, que era la licenciatura que ahí se impartía. No teníamos biólogos, sino médicos y algunos químicos, de modo que la dificultad persistía. Fue hasta 1961 que los estudios fueron incorporados en la Facultad de Medicina, lo cual alivió la situación pues el reconocimiento se hizo retroactivo para quienes ya tenían créditos académicos acumulados.

En 1961, al fundarse el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, estableció el doctorado en bioquímica, entre los primeros que impartió. Pudimos entonces argumentar al maestro Ignacio Chávez, rector de la UNAM, que la máxima Casa de Estudios estaría en posibilidad de implantar un programa de doctorado si se fusionaran los que, a nivel maestría, se ubicaban en la División de posgrado de la Facultad de Medicina a saber: el de la propia Facultad, conducido por Pepe Laguna y el de Nutrición, Cardiología Infantil, a mi responsabilidad. Así fue aprobado y ese doctorado, junto con el Doctorado en Química que recogió las actividades del Instituto de Química de la UNAM, fueron los que determinaron el tránsito de la Escuela Nacional de Ciencias Químicas a Facultad de Química, pues también se decidió que la bioquímica se ubicara en esta última Facultad.

Desde entonces nos pareció que debíamos superar el problema de iniciar tardíamente la formación de los bioquímicos, pues se daba como una educación de posgrado para médicos, químicos y biólogos, a quienes había que completar su curriculum profesional mediante los cursos de prerequisites. Esta preocupación llevó al diseño de la licenciatura, maestría y doctorado en Investigación Biomédica Básica que se ubicó en el Colegio de Ciencias y Humanidades de la UNAM y que fue aprobado en 1974 (iniciativa de Mora, Castañeda, Martuscelli y Negrete), pues hasta entonces se dio la oportunidad de compatibilizar una necesidad profesional con una nueva estructura académica.

La enseñanza de posgrado requirió una buena dosis de esfuerzo y energía, sobre todo en los primeros años, cuando éramos realmente pocos los participantes. Bien recuerdo que para impartir el curso Técnicas Bioquímicas Avanzadas teníamos que usar el mismo espacio que estaba destinado a la investigación, por lo que estas labores se suspendían el viernes a mediodía a fin de que las prácticas pudieran celebrarse por la tarde de ese día y el sábado siguiente. Sin embargo, con frecuencia surgían imponderables que hacían que el ejercicio tuviera que prolongarse al domingo.

Fue un buen número quienes se entrenaron en el Departamento de Bioquímica de Nutrición. Les cubríamos su sustento con dificultades y siempre con cargo a los fondos que se conseguían para los trabajos de investigación. A riesgo de incurrir en omisiones, que no dejan de ser penosas, podemos mencionar a las siguientes personas:

- Magdalena Aguirre
- Víctor Alemán
- Ángel Arroyo
- Aurora Brunner
- Luis Cañedo
- Mario Castañeda
- Lino Díaz de León
- Gustavo Flores
- Elvira González
- Cristina González Navarro
- Ana María Gutiérrez
- Alberto Huberman
- Héctor Juárez
- Julio Macouzet
- Dalila Martínez

Jaime Martuscelli
Rafael Palacios
Jaime Mora
Alfonso Recio
Jesús M. Rodríguez
Adolfo Rosado
Estela Sánchez
Héctor Vázquez
José Solís Walkerman
Rebeca Tarrab
Victoria Valles
Guadalupe Vélez Pratt
Margarita Zeichner

Es muy satisfactorio que la mayor parte de ellos hayan desarrollado sus propios grupos de investigación y que hayan hecho su parte en el desarrollo de la bioquímica en México.

EL APOYO A OTRAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN EN LA INSTITUCIÓN

Para este propósito se siguieron varias acciones:

a) Año con año hasta 1964 se impartió un curso de quince semanas de duración titulado "Bioquímica de la Enfermedad" destinado fundamentalmente a médicos, en el que se introducían las nociones primordiales del metabolismo intermedio y sus principales perturbaciones en algunas condiciones patológicas. Este curso era coordinado por Jesús Torres y a él ocurrían también médicos de otras instituciones.

b) Dos tardes por semana, Jesús Torres y un servidor organizábamos discusiones con los médicos residentes en las que destacábamos hechos bioquímicos relevantes alrededor de casos clínicos que eran escogidos al azar en los expedientes clínicos en curso.

c) Ilustrábamos algunos enfoques metodológicos y ciertos principios bioquímicos básicos a los estudiantes de posgrado en gastroenterología, endocrinología y hematología.

d) Se estableció un laboratorio de bioquímica clínica donde se montaban técnicas que se apartaban de la rutina, que surgían en el manejo de ciertos procesos patológicos, o bien que apoyaban la investiga-

ción clínica. En algunos casos los estudios eran de suficiente interés para dar lugar a publicaciones.^{43, 44}

LA PROYECCIÓN DEL DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA

Más allá de las personas preparadas en el departamento que prestaron su contingente en otras dependencias dentro y fuera de Nutrición, cabe señalar tres desarrollos importantes que se dieron a partir del grupo que inicialmente se constituyó en el Laboratorio de Enzimología del Departamento de Bioquímica.

Es preciso recordar que hubo tensiones que se dieron desde un principio: una hacia el interior del departamento entre la investigación básica y la investigación relevante a los intereses en curso en la institución pues los clínicos presionaban para que se privilegiara ésta última; esta situación ocasionaba conflictos entre la autonomía de los investigadores para planear y diseñar sus propios proyectos vis-a-vis la presión para que el Departamento fuera un elemento de apoyo a los proyectos de investigación esencialmente formulados por los departamentos clínicos. Siempre contamos con el apoyo del Maestro Zubirán, quien respaldó nuestro punto de vista cuando ese conflicto llegó a su consideración. "Yo creo en una institución hecha por investigadores con personalidad propia y no por un conjunto de técnicos de postín"; con estas palabras el Maestro atajó la controversia. No obstante, la tensión no cesaba, pues era evidente que había cuestiones de fondo en las que cabía algo de razón a las partes en contienda. Por eso y otras consideraciones fue que decidí, en 1965, aceptar ser propuesto por el maestro Chávez a la Junta de Gobierno de la UNAM para ser director del Instituto de Estudios Médicos y Biológicos que en 1967 pasó a ser el Instituto de Investigaciones Biomédicas. Migramos Jaime Mora, Jaime Martuscelli, Luis Cañedo, Mario Castañeda, Ángel Arroyo, Rebeca Tarrab y Rafael Palacios, quien apenas se había incorporado a nuestro grupo. El cambio no sólo fue para dar un acomodo más adecuado a la parte de la investigación con un carácter más básico, sino que hubo una transición conceptual im-

⁴³ González, C.R., Villalobos, J.J., Sánchez, E., and Soberón, G. Hiperbilirrubinemia indirecta sin hiperhemólisis. *Rev. Invest.* 11:93, 1959.

⁴⁴ Sánchez-Medal, L., Elizondo, J., Torres, G.J., and Gitler, C. Pyridoxine responsive anemia. Report of 2 cases in brothers and review of the literature. *Blood* 17:547, 1961.

portante pues significó ir de la bioquímica a la biología molecular después de un intenso ejercicio de redefinición que tuvo como consecuencia, además, encontrar lugares idóneos para el entrenamiento de quienes se movieron a Biomédicas, de modo que trajeran como bagaje las nuevas, entonces, corrientes de pensamiento. Este fue, sin duda, un desarrollo trascendente.

Los otros dos desarrollos, si bien ya fueron a partir del departamento de biología molecular de Biomédicas, fueron generados por el mismo grupo que se desprendió del departamento de bioquímica de Nutrición. El primero fue el Centro de Investigación sobre Fijación de Nitrógeno, creado en 1980, y planteado por Jaime Mora, Jaime Martuscelli y Rafael Palacios. El segundo fue el Centro de Investigación sobre Ingeniería Genética y Biotecnología, creado en 1981, que en 1992 pasó a ser el Instituto de Biotecnología, iniciativa de Francisco Bolívar quien, desde que era estudiante de licenciatura en la Facultad de Química, se incorporó a nuestro grupo en el laboratorio de Jaime Martuscelli. Este es un claro ejemplo de evolución y diferenciación académica que es ilustrativo de cómo impulsar la diversidad científica en nuestro país.

LA PROMOCIÓN DE LA BIOQUÍMICA EN MÉXICO

El personal del departamento de bioquímica participó activamente en la organización de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, fundada el primero de julio de 1957. La Sociedad ha constituido un foro muy conveniente para el desarrollo de la disciplina en nuestro medio pues, además de propiciar un intercambio académico continuado, ha permitido la interacción de investigadores de distintas instituciones y la generación de apoyos recíprocos. La disciplina está ahora presente en instituciones de educación superior, en instituciones de investigación biomédica y en diversas ramas de la industria; más allá de las investigaciones propiamente bioquímicas, es un apoyo en muy diversos tipos de investigación que incluye seres vivos o sus productos.



SALVADOR ZUBIRÁN es un representante genuino de una generación de mexicanos cuya actividad profesional se desarrolló en los años cuarenta, cuando la vida institucional del país estaba en ciernes. Este mexicano, médico de profesión, líder de sus iguales, siempre destacó su capacidad de lucha como un distintivo de su comportamiento ante la vida; se enorgullecía de no haber flaqueado en sus propósitos y no haber negociado sus valores éticos. Esto es un aspecto atractivo para conocer su obra y de cómo logró zanjarse el abismo entre sus sueños y realizaciones.

Esta colección nos muestra los distintos quehaceres desarrollados por este hombre, que al igual que otros hombres de su época, en virtud de su calificación profesional y sus dotes personales, lo colocaron desde joven en altas responsabilidades en el sector público. A lo largo de la colección se refleja su quehacer como investigador, líder de proyectos novedosos y paradigma de la medicina mexicana. No cabe duda que existe consenso en que el Instituto Nacional de la Nutrición que lleva su nombre, es para muchos mexicanos y para los profesionales de la salud, fuente de prestigio nacional e internacional desde que fuera creado por este egregio mexicano.

El sexto tomo incorpora los documentos que se presentaron durante las sesiones mensuales denominadas, genéricamente, "El Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, presente, pasado y futuro", alrededor de la revisión de los inicios y el desarrollo actual de los distintos departamentos que lo conforman, de acuerdo con el orden de presentación que se dio: Endocrinología, Gastroenterología, Hematología, Cirugía, Nutrición, Bioquímica, Infectología, Nefrología, Biología de la Reproducción, Inmunología y Reumatología, y Genética.

S. Zubirán Tomo VI



Gobierno
del Estado
de Chihuahua

