

Forum Deusto

Ciencia, Vida y Salud

Félix M. Goñi (coord.)

Bernat Soria / José M.^a Mato / Rafael Blesa /

Arturo Rolla / Manuel González Barón / Santiago Dexeus /

Carlos M.^a Romeo Casabona / Ciriaco Aguirre / Jaume Marrugat



Universidad de Deusto



Ciencia, vida
y salud

Ciencia, vida y salud

Félix M. Goñi (Coord.)
Bernat Soria
José M.^a Mato
Rafael Blesa
Arturo Rolla
Manuel González Barón
Santiago Dexeus
Carlos M.^a Romeo Casabona
Ciriaco Aguirre
Jaume Marrugat

2007
Universidad de Deusto
Bilbao

El Forum Deusto desea agradecer a las siguientes entidades su aportación y colaboración en sus actividades:

- Gobierno Vasco.
- Petronor.
- Asociación de Licenciados de la Universidad Comercial de Deusto.
- Iberdrola.
- Ministerio de Sanidad y Consumo

Ninguna parte de esta publicación, incluido el diseño de la cubierta, puede ser reproducida, almacenada o transmitida en manera alguna ni por ningún medio, ya sea eléctrico, químico, mecánico, óptico, de grabación, o de fotocopia, sin permiso previo del editor.

Argitalpen hau, ez azalaren diseinua ez beste zatirik ezin kopia, bildu edo transmititu daiteke inolako grabatze edo fotokopia modu edo bide erabiliz, ez modu elektrikoz, ez kimikoz, ez mekanikoz, ez optikoz, editorearen baimenik gabe.

Ilustración de la Portada: Agustín Sagasti

© Publicaciones de la Universidad de Deusto

Deustuko Unibertsitatea

Apartado 1 - 48080 Bilbao

e-mail: publicaciones@deusto.es

I.S.B.N.: 978-84-9830-610-1

*El **Forum Deusto**, enraizado en el mundo del saber y vivir propio de una Universidad, abre sus puertas a una actividad que no le debe ser ajena: hablar de y dialogar sobre la vida socio-política y cultural, que es acercarse a la vida del ciudadano; y el **Forum** lo hace desde su específica óptica universitaria; con apertura a todas las ideas, rigor de exposición y mentalidad crítica.*

***Forum Deustok** Unibertsitate batek bere dituen jakintza eta izate modutan oinarriturik, alde batera utzi behar ez duen ihardun bati, bizimodu sozio-politikoari eta kulturari buruzko elkarrizketari, irekitzen dio atea Hiritarren egunerokora hurbildu asmotan, eta **Forumak** bere ikuspegi unibertsitaritik egin nahi du lan hori: ideia guztien aurrean ireki, azalpenetan zehatz eta jarrera kritikoarekin jokatzu.*

Forum Deusto

Índice

Introducción	11
Sarrera	19
Uso terapéutico de las células troncales embrionarias humanas, por <i>Bernat Soria</i> , Director del Instituto de Bioingeniería de la Univer- sidad Miguel Hernández	27
La medicina tras la secuenciación del genoma humano, por <i>José M.ª Mato</i> , Director General del CIC bioGUNE (Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias)	41
El Alzheimer: certidumbres, expectativas y anhelos, por <i>Rafael Blesa</i> , Director del Servicio de Neurología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona	63
Obesidad: ¿culpable o inocente?, por <i>Arturo Rolla</i> , Profesor Clínico de Harvard Medical School y Endo- crinólogo en Boston	73
La oncología médica: una visión integral del paciente con cáncer, por <i>Manuel González Barón</i> , Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario La Paz de Madrid	79
De la píldora a la menopausia, por <i>Santiago Dexeus</i> , Director de la Cátedra de Investigación en Obste- tricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona	87
Intervenciones en el genoma humano: ¿terapia o eugenesia?, por <i>Carlos M.ª Romeo Casabona</i> , Director de la Cátedra Interuniver- sitaria de Derecho y Genoma Humano	105

Vitamina B12: Una carencia insospechada en la sociedad del bienestar,
por *Ciriaco Aguirre*, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital
de Cruces 115

La enfermedad coronaria en el sur de Europa,
por *Jaume Marrugat*, Jefe de la Investigación de Lípidos y Epidemio-
logía Cardiovascular del Instituto Municipal de Investigación Médica
de Barcelona. 123

Introducción: El estudio molecular de la enfermedad

Desde que el hombre es hombre ha conocido la enfermedad como sombra inseparable de las luces de la vida y, como es natural, ha tratado de interpretarla, de explicarla y, en la medida de lo posible, de dominarla. Los pueblos antiguos interpretaron con frecuencia la enfermedad como «castigo de los dioses»: de esto hay amplias muestras en la *Biblia*, o en *La Iliada*, por no mencionar sino ejemplos muy cercanos.

El fenómeno cultural maravilloso, ocurrido en las colonias jónicas del Asia Menor en el s. VI a.C., y que se suele interpretar como el comienzo de la filosofía y de la ciencia occidental, no podía pasar sin consecuencias para la interpretación de la enfermedad. En aquel ambiente intelectual en el que la Naturaleza se considera, por primera vez en la historia, como accesible a la razón humana, y dominable por ésta, el médico Alcmeón de Crotona interpreta la enfermedad como debida a causas naturales, a alteraciones de la naturaleza y, consecuentemente, como algo pronosticable y evitable. Éste es el comienzo de la Medicina como disciplina racional. A partir de ahí, todos los avances de la ciencia van a tener su correlato inmediato en la aplicación médica: así, muchos siglos más tarde, la microbiología, nacida de los trabajos de Pasteur sobre la fermentación alcohólica, da origen al estudio de las enfermedades infecciosas y las vacunas; el desarrollo de la química orgánica en Alemania, con el fin de obtener colorantes para la industria textil, permite el nacimiento y enorme expansión de los medicamentos sintéticos, y un largo etcétera. No debe, pues, extrañarnos, que en plena era de la biología molecular, se esté desarrollando en la medicina el concepto molecular de la enfermedad.

Por eso, cuando la Universidad de Deusto tuvo la amabilidad de invitarme a organizar una serie de conferencias que reflejara parte de la panorámica de la biología moderna, pensé en el tema de la enfermedad. La salud es el bien supremo del hombre, y el campo de la salud y la enfermedad constituye un ejemplo preclaro de la aplicación de las investigaciones biológicas al bienestar de la humanidad. Baste un solo dato para comprender hasta qué punto el progreso de la ciencia influye en nuestra vida cotidiana: en el año 1900, la esperanza de vida en Europa (o sea, la duración promedio de la vida humana) era de 44 años. En 2000, la esperanza de vida rozaba los 80 años. Este aumento espectacular no era debido, salvo en una pequeña parte, al alargamiento de la vida de los ancianos sino, sobre todo, al descenso de la mortalidad infantil (proporción de niños fallecidos durante el primer año de vida). En 1900, en España (que en esto se hallaba muy próxima a la media europea) morían en el primer año el 25% de los niños; en 1986, esta cifra era inferior al 1%. Y ¿a qué se debe, a su vez, este enorme descenso de la mortalidad infantil? Pues a dos razones bien claras, el tratamiento de la desnutrición y el tratamiento y prevención de las infecciones: el Pelargón y la vacuna, por decirlo de forma popular y sintética. Los estudios de los bromatólogos y microbiólogos han tenido el mejor premio que imaginarse pueda al salvar la vida de tantos millones de niños.

Biología molecular e ingeniería genética

Aunque el término «biología molecular» fue acuñado en los años treinta, se considera que la era de la biología molecular comienza en 1953, a raíz del descubrimiento por James Watson y Francis Crick de la estructura en doble helicoide del DNA. Expliquemos un poco todo esto. Para empezar, ¿qué es el DNA? El DNA es una molécula, o conjunto de moléculas, que los progenitores transmiten a sus hijos (en el caso de especie humana, por medio del espermatozoide, paterno y el óvulo, materno). Ya desde Mendel (hacia 1860) se suponía que la herencia biológica (los caracteres que los padres transmiten a sus hijos) tenía un sustrato material susceptible de experimentación, lo que se llaman los *genes*, pero hasta mediados de nuestro siglo no se comprobó que el sustrato material de la herencia biológica era el DNA. En la molécula, o moléculas, del DNA se hallan escritos todos los caracteres físicos de una persona, planta, animal, etc. O sea, las moléculas de DNA contienen todos los genes.

Quizá nos pueda sorprender que hablando de biología, y ése es ciertamente el tema de este ciclo de conferencias, nos estemos refiriendo a «moléculas». Lo de las moléculas suena más a física o a química, que a biología. Y, precisamente, ahí está el quid de la cuestión. La biología molecular se llama así porque nace de la aplicación de métodos y formas de pensar físico-químicas a problemas biológicos. El descubrimiento inaugural de Watson y Crick consiste en la estructura (a baja resolución) de la molécula conocida como DNA. El método: la difracción de rayos X, una técnica típicamente física, que desde Bragg, en la década de 1910, se había utilizado para estudiar la estructura de cristales minerales, y sólo hacia 1950 se había empezado a aplicar a cristales formados por moléculas biológicas. Y ¿qué fue, en fin, lo extraordinario del descubrimiento? Pues, como ocurre con frecuencia con los mejores resultados experimentales, lo verdaderamente maravilloso no estaba allí, en el propio resultado, sino en sus implicaciones. La estructura del DNA en doble helicoide sugería inmediatamente un mecanismo de replicación (es decir, el modo de que, al dividirse una célula, las dos células hijas reciban idéntica dotación genética), un mecanismo de corrección de errores y un mecanismo de pervivencia de los errores, es decir, de evolución. ¡La estructura de Watson y Crick explicaba a la vez la constancia y la variabilidad de los genomas! Por eso se puede decir, sin exageración, que cincuenta años más tarde seguimos experimentando a partir de las sugerencias del modelo de Watson y Crick. La publicación original, de 1953, concluye con un ejemplo magistral de lo que los ingleses llaman «understatement» (o sea, el arte de referirse a las cosas quitándoles importancia). Dice así: «No ha escapado a nuestra atención que el emparejamiento específico que hemos postulado sugiere inmediatamente un posible mecanismo de copia para el material genético». En otras palabras, no había escapado a la atención de los autores que con esa breve publicación (una sola página de la revista *Nature*) inauguraban todo un capítulo en la historia de la Ciencia.

Pertenece al curso natural de las cosas que los descubrimientos científicos conduzcan casi necesariamente a aplicaciones prácticas, en el marco de lo que llamamos las tecnologías. El descubrimiento de Watson y Crick no había de ser una excepción y, así, a partir de los años setenta, se ha desarrollado de manera extraordinaria la llamada *tecnología del DNA recombinante* o, menos técnicamente, la *ingeniería genética*. De manera muy simplificada podemos decir que con la ingeniería genética conseguimos que un determinado gen, que habitualmente sólo funciona en condiciones muy estrictamente fijadas por los otros genes de la célula, pasa a funcionar a voluntad del experimenta-

dor. Un ejemplo lo aclara. Todas las células del cuerpo humano normal poseen el gen que codifica la producción de insulina, la hormona que falta en muchos diabéticos. Sin embargo, la insulina sólo se produce en unas determinadas células del páncreas, y en cantidades muy limitadas. Si somos capaces de identificar y aislar el gen de la insulina (una pequeñísima fracción de todo el DNA) de una célula humana, y de pasarlo luego a otra célula (por ejemplo, una célula bacteriana) donde dicho gen no esté controlado, sino que dirija sin cesar la producción de insulina, habremos conseguido nuestro objetivo. De hecho, esto es ya una realidad, y la mayor parte de la insulina que se vende en la actualidad es insulina humana producida por ingeniería genética en bacterias.

Biología molecular y enfermedad

En los últimos años del siglo xx, la salud humana se fue perfilando como el principal campo de aplicación de la biología molecular. En este contexto, destaca por su magnitud y su significación simbólica (aparte de práctica) la gran hazaña de la *secuenciación del genoma humano*. Aunque J. Watson había comenzado sus trabajos en este sentido en 1988, sólo en 1990 dio comienzo oficialmente el Proyecto, bajo los auspicios del gobierno de Estados Unidos. Se trataba de secuenciar los 24 cromosomas distintos (cada cromosoma contiene una molécula de DNA) que constituyen el genoma humano: 22 cromosomas somáticos y 2 cromosomas sexuales (X, Y). El total de bases a secuenciar era de unos tres mil millones. En el proyecto han participado miles de científicos y técnicos de unos veinte países. En 1992 se publicó ya la secuencia de dos cromosomas muy importantes, el 21, implicado en el síndrome de Down («trisomía 21») y el cromosoma sexual Y, ligado al sexo masculino. En 1997 se publicó un «mapa físico» del genoma humano, que contenía casi ocho mil marcadores o señales. En febrero de 2001, las dos principales revistas científicas del mundo, *Nature* y *Science* publicaban el resultado científico más esperado de la década, la secuencia del genoma humano, o, más estrictamente, un primer borrador del mismo, que incluye el 84 % del DNA total. En realidad, las revistas publicaron sólo un resumen y análisis de los resultados, pues los datos en sí ocuparían una biblioteca con cientos de volúmenes, y están sólo accesibles en soporte electrónico. A partir de estos datos, la especie humana resulta poseer entre 30.000 y 40.000 genes. La secuenciación del genoma humano se enmarca en un gran esfuerzo internacional de secuenciación masiva de genomas. En 1996 se publicó el genoma de la

levadura de panadero *Saccharomyces cerevisiae*, en 1998, el del nematodo *Caenorhabditis elegans*, en 2000, el de la mosca *Drosophila melanogaster* y el de la planta silvestre *Arabidopsis thaliana*, en 2001 el de la bacteria *Escherichia coli* y en la actualidad suman cientos las especies cuyos genomas han sido secuenciados, totalmente o en una gran parte. Los resultados de estos estudios van a guiar a la biología molecular durante las próximas décadas, y van a contribuir a avances espectaculares en las ciencias aplicadas, desde la medicina a la agricultura. La conferencia de J.M. Mato, dentro de este ciclo, se dedica precisamente a glosar las aplicaciones médicas de la secuenciación.

Por lo demás, la biología molecular ha revolucionado todos los aspectos de la medicina, pero sobre todo la *profilaxis*, o prevención de la enfermedad, y el *tratamiento*, sin despreciar los avances producidos en la etiología (origen de las enfermedades), la patogenia (mecanismo por el que el agente morbosos produce su efecto), o el diagnóstico.

En el terreno de la *profilaxis*, ya se ha mencionado más arriba que uno de los factores esenciales para aumentar la esperanza de vida de nuestra población es la prevención de las enfermedades infecciosas mediante las vacunas. Tradicionalmente, las vacunas más eficaces han sido las preparadas contra enfermedades bacterianas aunque, paradójicamente, la variolización de Jenner (antecedente de la vacuna) se dirigía a prevenir la viruela, una enfermedad vírica, y el mayor triunfo de la vacunación ha sido, sin duda, la erradicación de la viruela en todo el mundo. Vacunas comunes, aparte la antivariólica, han sido las preparadas contra la difteria, tétanos, tuberculosis o cólera, todas enfermedades bacterianas. Sin embargo hay dificultades para preparar por los métodos tradicionales vacunas contra enfermedades víricas (incluso la actual vacuna antipolio no está exenta de riesgos) o protozoarias (ej. la malaria).

La vacunación se basa en la idea de que, al entrar en el organismo un agente extraño, como una bacteria patógena, el organismo prepara unas defensas químicas, llamadas anticuerpos. Si hay una invasión posterior por el mismo agente, los anticuerpos se movilizan en mucha mayor cantidad. Por eso, cuando uno sufre una enfermedad infecciosa, suele quedar relativamente inmune a esa enfermedad. Por ejemplo, se suele decir que el sarampión sólo se pasa una vez, lo cual es cierto casi siempre. El «truco» de la vacuna consiste en inyectar la primera vez toxinas microbianas modificadas, o microorganismos muertos, o debilitados, o fragmentos de los mismos, de modo que el organismo «cree» tener que defenderse de una invasión en toda regla y prepara, por ello,

los correspondientes anticuerpos. Si, posteriormente, hay una infección real, el organismo está preparado para su defensa. En el caso de las bacterias es fácil preparar vacunas que consisten en toxinas, es decir, proteínas que la bacteria produce y libera al medio, que son excelentes antígenos (= inductores de anticuerpos) pero, naturalmente, incapaces de infectar, o sea, de multiplicarse en el organismo invadido. Por distintas razones, no ocurre lo mismo con los virus o con los protozoos.

Hay vacunas víricas con virus neutralizados (viruela) o debilitados (polio) pero lo normal es que los virus así tratados no sean suficientemente antigénicos, o sea, inductores de anticuerpos. Por esta razón se ha retrasado mucho la aparición de una vacuna contra la hepatitis B. En la actualidad, esto se ha conseguido merced a la ingeniería genética. El virus de la hepatitis B posee en su cubierta externa una proteína de gran poder antigénico. El gen correspondiente a dicha proteína se ha aislado e introducido en una célula huésped, de tal modo que la proteína antigénica puede obtenerse a voluntad. La proteína no es soluble en agua, pero hay otro virus, *vaccinia*, que es inofensivo, y que acepta con facilidad la proteína antigénica de la hepatitis B en su propia cubierta. Así se dispone por primera vez de una vacuna eficaz contra esta enfermedad, y sin el riesgo que supone el cultivar los volúmenes enormes del virus hepatitis B que serían necesarios para una vacuna tradicional. De la misma manera se ha obtenido por ingeniería genética la llamada glicoproteína del virus herpes simple tipo I, que permite preparar vacunas contra enfermedades del grupo del herpes.

Por otra parte, y siempre hablando de la prevención de las enfermedades, es llamativo que la moderna biología molecular haya corroborado en ocasiones, y otras veces anticipado, la utilidad de ciertas medidas de higiene en la alimentación. La obesidad, cuyos mecanismos moleculares no están claros, y desde luego parecen mucho más complejos de lo que se pensaba, es no sólo una enfermedad, sino la causa de muchas otras dolencias (conferencia de A. Rolla). Además, la templanza en comida y bebida resulta ser un factor crucial no sólo en la prevención de enfermedades tradicionalmente asociadas al consumo de alcohol y grasas, como la enfermedad coronaria (conferencia de J. Marrugat), sino también de otras (Alzheimer) cuya relación con los hábitos alimentarios no se conocía hace poco (conferencia de R. Bleisa). Incluso se da la paradoja de que, en una sociedad sobrealimentada, como la nuestra, se dan casos de deficiencia vitamínica B12 debida a hábitos de vida incorrectos (conferencia de C. Agirre).

Como es natural, el *tratamiento* es la fase del estudio de la enfermedad que despierta mayor interés en la sociedad y, consecuentemente, es el aspecto en el que probablemente se han concentrado más esfuerzos de los investigadores. Incluso se puede decir que la promesa de grandes beneficios económicos, inherentes al descubrimiento de ciertos nuevos tratamientos, ha estado en el origen de muchos desarrollos de la biología molecular. Recuérdese que los primeros años setenta vieron la fundación en Harvard de la compañía Biogen, destinada a explotar el descubrimiento (¡entonces aún no realizado!) de la producción de insulina humana por ingeniería genética.

En realidad, este descubrimiento es paradigmático de lo que la biología molecular puede hacer por el tratamiento de las enfermedades. Los diabéticos venían consumiendo insulina extraída de plasma de cerdo o de caballo, con los consiguientes problemas de producción, riesgo biológico, etc. Como se ha señalado más arriba, el gen de la insulina humana ha sido aislado y clonado en bacterias, de modo que hace ya varios años que la insulina humana, producida por bacterias, está ya en el mercado y constituye de hecho la principal fuente de insulina comercial en la actualidad.

Hay otra serie de proteínas de interés terapéutico que el organismo fabrica en pequeñas cantidades pero cuyos genes se han transferido a bacterias u otras células, de modo que dichas proteínas pueden ahora producirse a voluntad, y se hallan accesibles en el comercio. Tal es el caso de la somatotropina, un péptido producido en el hipotálamo y cuya ausencia origina ciertas formas de enanismo, o el de la hormona humana del crecimiento, proteína fabricada en la hipófisis, y cuya carencia también puede producir enanismo. Al disponerse comercialmente de estas hormonas, el tratamiento a la edad adecuada permite un crecimiento normal. Otro de estos «nuevos medicamentos» es el interferón, proteína que producen las células como defensa frente a la infección por virus. También se ha comercializado el «activador tisular del plasminógeno», molécula natural que disuelve los trombos y hace permeables los vasos, de aplicación obvia en los accidentes vasculares.

Pero, con ser importante, la obtención de proteínas por ingeniería genética no es ni mucho menos la única de las posibilidades terapéuticas abiertas por la Biología Molecular. Ha trascendido los límites de la medicina profesional, para llegar al «hombre de la calle» el descubrimiento de las posibilidades terapéuticas de las llamadas *células madre*, un terreno que apenas ahora comienza a ser explorado (conferencia de B. Soria). Por otra parte, los nuevos tratamientos hormonales acom-

pañan y facilitan la vida de la mujer en toda su vida fértil y después de ella: anticonceptivos, tratamientos de fertilidad, tratamientos de compensación hormonal de la menopausia, etc. (conferencia de S. Dexeus).

A veces se plantea una falsa dicotomía entre tratamientos científicos y tratamientos humanitarios, como si la tecnificación de la clínica debiera ir acompañada de una deshumanización. La conferencia de M. González Barón, científico, médico y humanista, que sabe acompañar como un amigo a los enfermos oncológicos a través de tratamientos de la más moderna tecnología, está dedicada a combatir ese frecuente sofisma. Otros aspectos de la nueva medicina molecular son también objeto de debate social, como el ya citado de las células madre, y las aún en gran manera teóricas intervenciones en el genoma humano (conferencia de C. Romeo).

El progreso tiene, y ha tenido siempre, dos caras, como el dios Jano: la cara amable y la cara terrorífica. El mismo fuego que nos calienta puede destruir nuestras casas. La misma pólvora que permitió una nueva minería sirvió para cargar las armas de fuego. La Biología Molecular no escapa a esa regla, y corresponde a las sociedades humanas y a los ciudadanos que las integran velar porque sea bien utilizada. Naturalmente, esa vigilancia requiere una instrucción, aunque sea sumaria, de los principios y las aplicaciones básicas de la ciencia. A esto ha querido contribuir esta serie de conferencias. Corresponde al público que fielmente ha llenado la noble biblioteca de la Universidad de Deusto el decidir sobre el grado de éxito o fracaso de nuestra empresa.

Félix M. Goñi
Unidad de Biofísica (CSIC-UPV/EHU)
Bilbao, diciembre 2006

Sarrera:

Gaixotasunaren ikerketa molekularra

Gizakiak, gizaki denetik, gaixotasuna bidelagun banaezin izan du bizitzako argiei itzal egiten eta, normala denez, hura interpretatzen, azaltzen eta, ahal zuen neurrian, menperatzen saiatu da. Antzinako herriek jainkoen zigortzat hartu ohi zuten gaixotasuna: horren erakusgarri ugari dago Biblian, edo Iliadan, gertu-gertuko adibideak baino ez aipatzearren.

Asia Txikiko kolonia joniarretan K.a. vi. mendean gertatutako kultur jazoera zoragarriak, mendebaldeko filosofiaren eta zientziaren hastapen-tzat jo izan denak, ezinbestean utzi behar zuen arrastoa gaixotasunaren interpretazioan. Giro intelektual hartan ikusi zen natura, historian lehen aldiz, giza arazoak ulertu eta menperatzeko modukotzat, eta Krotonako Alkmeon osagileak kausa naturalen, naturaren nahasteen ondorioztat hartu zuen gaixotasuna eta, hortaz, iragarri eta ekiditeko modukotzat. Huraxe izan zen Medikuntza arrazionalaren hasiera. Harrezkero, zientzia-
ren aurrerapen guztiek izan dute aplikazioa medikuntzan: mende asko geroago, esaterako, Pasteurrek alkohol hartziduraren gainean egindako lanetatik sortutako mikrobiologiak gaixotasun infekziosoen eta txertoen ikerketa sortarazi zuen; Alemanian, ehungintzarako koloragarriak lortze-ko asmoz kimika organikoan gertatu zen garapenak sendagai sintetikoaren sorrera eta zabalkunde itzela ekarri zuen, eta abar eta abar. Ez dugu harritu behar, orduan, biologia molekularren aroan medikuntzan gaixota-
sunaren kontzeptu molekularra garatzen ari bada.

Hori dela eta, Deustuko Unibertsitateak, biologia modernoaren ikuspegi bat emango zuen hitzaldi multzo bat antolatzeko gonbita egin zidanean, gaixotasunaren gaia etorri zitzaidan burura. Osasuna da gizakiaren ondasunik gorena, eta osasunaren eta gaixotasunaren

arloan dugu ikerketa biologikoen gizateriaren ongizatearen mesedetan izan duten aplikazioaren adibiderik argiena. Datu bat baino ez ikusteko zientziaren aurrerabideak norainoko eragina duen gure eguneroko bizitzan: 1900. urtean, bizi-itxaropena Europan (hau da, giza bizitzaren batez besteko iraupena) 44 urte zen. 2000. urtean, bizi-itxaropena ia 80 urte zen. Ikaragarritzko gorakada hori ez zen gertatu, zati txiki batean izan ezik, zaharren bizitza luzatu zelako, baizik eta, batez ere, haurren hilkortasun-tasa (lehen urtean hildako haurren proportzioa) gutxitu zelako. 1900ean, Espainian (eta honetan Europako batez bestekotik oso hurbil zebilen) haurren % 25 hiltzen ziren lehenengo urtean; 1986an kopuru hori % 1 baino txikiagoa zen. Eta zer dela eta haurren hilkortasun-tasaren beherakada hori? Bi arrazoi argi aipatu behar ditugu: desnutrizioaren tratamendua eta infekzioen prebentzioa eta tratamendua: Pelargona eta txertoa herriko eran eta labor esanda. Bromatologoek eta mikrobiologoek ikerketek eduki litekeen saririk onena izan dute, milioika salbatu baitituzte haurren bizitzak.

Biologia molekularra eta ingeniari-tza genetikoak

«Biologia molekular» terminoa 30.eko hamarkadan sortu bazen ere, biologia molekularren aroa 1953an hasi zela esan liteke, James Watsonek eta Francis Crick-ek DNAREN helikoide bikoitzeko egitura aurkitu zuten gero. Azaldu dezagun apur bat kontua. Hasteko, zer da DNA? DNA gurasoek umeei transmititzen dieten molekula bat, edo molekula multzo bat, da (gizakien kasuan aitaren espermatozoidearen eta amaren obuluaren bitartez). Mendelen garaitik aurrera (1860tik gutxi gorabehera), uste zen ondoretasun biologikoak (gurasoek seme-alabei transmititzen dizkieten karaktereak) esperimintatzeko moduko substratu materiala zeukala, gene deritzona, baina xx. mendearen erdi aldera arte ez zen egiaztatu substratu material hura DNA zela. DNAREN molekulan, edo molekuletan, pertsona, landare, animalia eta abarren karaktere fisiko guztiak daude idatzita. Hau da, DNA molekulak gene guztiak dauzkate.

Harrigarria gerta dakiguke biologiaz ari garela, eta horixe da hitzal-di ziklo honen gaia, molekulen gainean berba egitea. Molekulak gehi-go lotzen ditugu fisikarekin edo kimikarekin biologiarekin baino. Eta, hain zuzen ere, hortxe dago koska. Biologia molekularrak duen izena du pentsatzeko metodo eta era fisiko-kimikoak arazo biologikoetan aplikatzeko sortu delako. Watson eta Crick ikertzaileen lehen aurkikuntza hura DNA izenez ezagutzen dugun molekularren egitura (bereizmen txikiz) izan zen. Metodoa: X izpien difrakzioa, teknika fisikoak, Bragg

hasita, 1910eko hamarkadan, kristal mineralen egitura aztertzeke erabiltzen zena eta 1950. urtea aldera molekula biologikoz osatutako kristaletan erabiltzen hasi zena. Eta zergatik izan zen apartekoa aurkikuntza hura, ba? Ba, emaitza esperimentalik onenekin sarritan gertatu ohi denez, miragarritzkoa ez zen emaitza bera izan, haren inplikazioak baino. DNAk helikoide bikoitzeko egitura edukitzeak zera iradokitzen zuen: erreplikazio mekanismo bat zegoela (hau da, zelula bat zatitzean, bi zelula umeez hornidura genetiko bera jasotzeko modua), hutsak zuzentzeko mekanismo bat eta hutsek irauteko mekanismo bat, hau da, eboluzio mekanismo bat. Watsonen eta Cricken egiturak genomen iraunkortasuna eta aldakortasuna azaltzen zituen aldi berean. Horregatik esan liteke, gehiegikerian erori gabe, berrogeita hamar urte geroago Watsonen eta Cricken egiturak iradokitakotik abiatuta jarraitzen dugula saiakuntzak egiten. Jatorrizko argitalpena, 1953koa, ingelesek «understatement» esaten diotenaren (hau da, gauzei garrantzia kenduz hitz egiteko artearen) adibide ezin hobearekin bukatzen da. Honela dio: «No ha escapado a nuestra atención que el emparejamiento específico que hemos postulado sugiere inmediatamente un posible mecanismo de copia para el material genético». Bestela esanda, ikertzaileei ez zitzaien oharkabean pasatu argitalpen labur harekin (orrialde bakar bat *Nature* aldizkarian) Zientziaren historiaren kapitulu oso bati ematen ziotela hasiera.

Gauzen berezko bilakabidea izaten da aurkikuntza zientifikoek ia halabeharrez aplikazio praktikoak ekartzea teknologiak izenez eza gutzen ditugunen esparruan. Watsonen eta Cricken aurkikuntza ez zen salbuespena izango. Hirurogeita hamarreko hamarkadatik hona ikaragarri garatu da *DNA birkonbinatzailearen teknologia* edo, ez hain modu teknikoan, *ingeniaritza genetiko*a deritzona. Modu simple-simolean esan dezakegu ingeniaritza genetikoaren bidez lortzen dugula gene jakin bat, normalean zelulako beste geneek tinko finkatutako baldintzetan baino funtzionatzen ez duena, ikertzailearen nahierara funtzionatzen hastea. Giza gorputz normaleko zelula guztiek dute intsulinaren ekoizpena kodetzen duen genea, diabetikoek faltan izaten duten hormona. Baina, intsulina pankreako zelula jakin batzuetan baino ez da ekoizten, eta oso kopuru murrizetan. Giza zelula bateko intsulinaren genea (DNAren zatiki ñimiño bat) identifikatzeko eta isolatzeko gai bagara eta gero beste zelula batera pasatzea lortzen badugu (bakterio zelula batera, esaterako), kontrolik gabe gene horrek intsulinaren ekoizpena agindu dezan, gure helburua lortuko dugu. Izan ere, hala da gaur egun eta saltzen den intsulina gehiena ingeniaritza genetikoaren bidez bakterioetan sortutako giza intsulina da.

Biologia molekularra eta gaixotasuna

XX. mendeko azken urteetan, apurka-apurka giza osasuna bilakatu zen biologia molekularra aplikatzeko eremu nagusi. Testuinguru horretan, nabarmentzekoa da, haren muntagatik eta esangura sinbolikoagatik (eta praktikoagatik), *giza genomaren sekuentziario* gogoangarria. Nahiz eta J. Watson 1988an hasia zen ildo horretan lanean, 1990ean hasi zen modu ofizialean proiektua, Estatu Batuetako gobernuaren babespean. Xedea zen giza genoma osatzen duten 24 kromosoma desberdinak senkuentziatzea: 22 kromosoma somatikoak eta bi kromosoma sexualak (X, Y) (kromosoma bakoitzak DNA molekula bat dauka). Sekuentziatu beharreko baseak guztira hiru mila milioi inguru ziren. Proiektuan hogei bat herrialdetako zientzialari eta teknikariek hartu dute parte milaka. 1992an bi kromosoma garrantzitsuren sekuentzia argitaratu zen: 21.arena, Downen sindromean zerikusia duena («trisomia 21»), eta Y kromosoma sexualarena, sexu arrari lotua. 1997an giza genomaren «mapa fisikoa» argitaratu zen ia zortzi mila markatzaile edo seinalerekin. 2001eko otsailean, munduko aldizkari zientifiko nagusiek, *Nature* eta *Science* aldizkariak, hamarkadako emaitzarik desiratuen argitaratu zuten, giza genomaren sekuentzia edo, zehatzago esanda, haren lehenengo zirriborroa, DNAREN % 84rekin. Egia esateko, aldizkariak emaitzen laburpena eta azterketa baino ez zuten argitaratu; datuek liburutegi oso bat beteko zuketena eta euskarri elektronikoan baino ez daude. Datu horien arabera, giza espezieak 30.000-40.000 gene ditu. Giza genomaren sekuentziarioa nazioartean genomak sekuentziatzeko egiten ari den ahalegin itzelaren barruan kokatu behar dugu. 1996an, okinen legamiaren —*Saccharomyces cerevisiae*— genoma argitaratu zen; 1998an, *Caenorhabditis elegans* nematodoarena; 2000n, *Drosophila melanogaster* euliarena eta *Arabidopsis thaliana* basa landarearena; 2001ean, *Escherichia coli* bakterioarena eta gaur egun ehunka dira genoma guztiz edo zati handi batean sekuentziatuta duten espezieak. Ikerketa horien emaitzek gidatuko dute biologia molekularra datozen hamarkadetan eta aurrerapen ikusgarriak ekarriko dituzte zientzia aplikatueta, medikuntzati hasi eta nekazaritzaraino. J.M. Matoren hitzaldiak, ziklo honen barruan, sekuentziarioak medikuntzan dituen aplikazioak iruzkintzen ditu.

Bestalde, biologia molekularrak medikuntzaren arlo guztiak irauli ditu, baina batez ere *profilaxia*, edo gaixotasunaren prebentzioa, eta *tratamendua*, alde batera utzi gabe nolako aurrerapenak gertatu diren etiologian (gaixotasunen jatorria), patogenian (agente patogenoek eragiteko mekanismoa), edo diagnostikoan.

Profilaxiaren arloan, gorago ere esan dugu gure biztanleriaren bizi-itxaropena luzatzeko faktorerik garrantzitsuenetako bat dela gaixotasun infekziosoak prebenitzea txertoen bidez. Orain arte, txertorik eraginkorrenak bakterioengatiko gaixotasunen kontra prestatutakoak izan dira, baina, hau paradoxa!, Jennerren bariolizazioa (txertoaren aurrekaria) baztanga, hau da, gaixotasun biriko bat, prebenitzeko asmoz egin zen eta mundu osoan baztanga errotik kentzea izan da, zalantzarik gabe, txertaketan arrakastarik handiena. Baztangaren kontrako txertoaz gain, arrunt bihurtu diren beste zenbait txerto ditugu: difteriaren aurkakoa, tetanosaren aurkakoa, tuberkulosiaren aurkakoa eta koleraren aurkakoa, denak bakterioengatiko gaixotasunak prebenitzekoak. Baina, zailtasunak ditugu ohiko metodoen bidez birusek edo protozoоек sortutako gaixotasunen aurkako txertoak prestatzeko (gaixotasun birikoetan, kasurako, polioaren kontrako txertoak arriskuak ditu oraindik, eta protozoоек sortutakoetan, malariaren aurkako txertoa prestatzeko zailtasuna dugu adibide garbia).

Txertaketaren oinarria hau da: organismoan agente arrotz bat, bakterio patogeno bat esaterako, sartzen denean, organismoak defentsa kimikoak prestatzen ditu, antigorputzak. Geroago agente horrek berriro eraso egiten badio organismoari, antigorputzak askoz kopuru handiagoan sortuko dira. Horregatik, batek gaixotasun infekzioso bat daukanean, gaixotasun hori berriz hartzeko nahiko immune geratzen da. Adibidez, elgorria behin baino ez dela pasatzen esan ohi da, eta egia izaten da ia beti. Txertoa «amarru» moduko bat da: txertoaren bidez toxina bakteriano eraldatuak, edo mikroorganismo hilak, edo ahulduak, edo halakoen zatiak, injektatzen dira lehen aldiz organismoan. Organismoak, orduan, benetako eraso bati aurre egin behar diola «uste du» eta, horregatik, antigorputzak prestatzen ditu. Geroago benetako infekzio bat gertatzen bada, organismoa defentsarako prest egongo da. Bakterioen kasuan erraza da txertoak prestatzea. Txertoak toxinez, hau da, bakterioek eurek sortu eta ingurura zabaltzen dituzten proteinez egiten dira. Bakterioek ekoiztutako toxina horiek antigeno bikainak dira (= antigorputzen eragileak), baina ez dira infekzioa sortzeko gai, hau da, ez dute organismoan biderkatzeko ahalmenik. Zenbait arrazoi dela eta, ez da gauza bera gertatzen virusekin eta protozoоекin.

Badira bakuna birikoak birus neutralizatuekin (baztanga) edo ahulduekin (polioa) prestatutakoak, baina normalean hala tratatutako birusak ez dira nahiko antigeniko izaten, hau da, ez dira antigorputz eragile onak izaten. Horrexegatik atzeratu da hainbeste B hepatitisaren

aurkako txertoa. Gaur egungo lorpenak ingeniari-tza genetikoari zor zaizkio. B hepatitisaren birusak ahalmen antigeniko handiko proteina bat dauka kanpoko azalean. Proteina horri dagokion genea isolatu egin da eta zelula ostalari batean sartu da. Horretara, nahierara lor daiteke proteina antigeniko hori. Proteina ez da disolbagarria uretan, baina bada beste birus bat, *vaccinia*, kaltegarria ez dena, eta B hepatitisaren proteina antigenikoa bere azalean erraz onartzen duena. Halaxe lortu da lehenengoz B hepatitisaren aurkako txerto eraginkorra eta arris-
kurik gabe, gainera; izan ere, ohiko txertoa sortzeko B hepatitisaren birus kopuru itzelak hazi beharko baitziratekeen. Modu berean lortu da, ingeniari-tza genetikoaren bidez, I motako herpes soilaren birusaren glikoproteina eta, horri esker, herpes multzoko gaixotasunen aurkako txertoak prestatzeko modua dago.

Bestalde, eta gaixotasunen prebentzioaz ari garela, atentzioa ematekoa da biologia molekular modernoak nola berretsi duen batzuetan, eta iragarri beste batzuetan, zein baliagarriak diren elikadura arloko higie-neurri batzuk. Obesitatea, uste baino mekanismo molekular konplexuagoak eta oraindik argitu gabek dituen, gaixotasuna ez ezik, beste gaitz askoren eragilea ere bada (A. Rollaren hitzaldia). Gainera, neurritz jan eta edatea ezin garrantzitsuagoa da ez bakarrik alkoholaren eta koipeen kontsumoarekin lotu izan diren gaixotasunen prebentziorako, gaixotasun koronarioaren prebentziorako kasurako (J. Marrugaten hitzaldia), baita beste eritasun batzuk prebenitzeko ere (Alzheimerra), nahiz eta oraintsura arte ez dugun jakin jateko ohiturekin zerikusia zutela (R. Blesaren hitzaldia). Hala, paradoxak ere badira gure gizarte elikatuegi honetan, kasurako, B bitamina gutxiegi izatea, bizi ohitura okerrak direla eta (C Agirreren hitzaldia).

Normala den moduan, gaixotasunaren ikerketan *tratamendua* da gizartean interesik handiena pizten duen fasea eta, beraz, segurue-nik arlo horretan batu da ikertzaileen ahaleginik gehien. Esan liteke, gainera, tratamendu berri batzuen aurkikuntzak ekarri beharreko mozkin ekonomiko handiak eskuratzeko agintzaria izan dela biologia molekularren garapen askoren eragilea. Ekar dezagun gogora 70eko hamarkadaren hasieran Biogen konpainia fundatu zela Harvard-en, giza intsulinarengan ingeniari-tza genetikoaren bidezko ekoizpena (artean burutu gabeko aurkikuntza!) ustiatzeko.

Aurkikuntza hori dugu biologia molekularrak gaixotasunen trata-menduan egin lezakeenaren eredu. Diabetikoek txerriaren edo zaldia-ren plasmatik ateratako intulina hartzen zuten, eta horrek ekoizpen arazoak, arrisku biologikoak eta abar zituen. Gorago esan denez, giza

intsulinaren genea isolatu egin da eta bakterioetan klonatu da eta, horri esker, duela urte batzuetatik hona, bakterioek ekoiztiko giza intsulina daukagu merkatuan eta berori da merkatuko intsulina iturri nagusia gaur egun.

Badira interes terapeutikoko beste proteina batzuk, organismoak kopuru txikitik sortzen dituen eta haien geneak bakterioetara edo beste zelula batzuetara eraman direnak. Gaur egun horiek denak nahierara ekoizti daitezke eta merkatuan daude eskuragarri. Horietako bat da somatotropina. Hipotalamoan ekoizten den peptido bat da eta haren gabeziak nanismo mota batzuk sortarazten ditu. Hazkundearen giza hormona dugu beste adibide bat. Hipofisian ekoizten den proteina honen gabeziak ere nanismoa sortaraz dezake. Merkatuan hormona horiek edukita, adin egokian tratamendua hartuz gero, pertsonak hazkunde normala izan dezake. Interferona, birusen infekzioari aurre egiteko zelulek sortzen duten proteina, dugu «sendagai berri» horietako beste bat. Plasminogenoaren ehun aktibatzailea ere merkaturatu da. Molekula natural horrek odolbilduak desegin eta odol-hodiak iragazkor bihurtzen ditu. Horrek ageriko aplikazioa dauka hodieta istripuetan.

Baina, garrantzitsua izanik ere, ingeniaritza genetikoaren bidez proteinak lortzea ez da, ezta gutxiagorik ere, biologia molekularrak irekitako aukera terapeutiko bakarra. Medikuntza profesionalaren mugak gainditu eta «kaleko jendearenganaino» heldu da *zelula ama* deritzen ahalmen terapeutikoen aurkikuntza, urratzen hasi berri den bidea (B. Sorriaren hitzaldia). Bestalde, tratamendu hormonal berriek nabarmen lagundu eta errazten dute emakumearen bizitza ugalkorra den bitartean eta ostein ere bai: antisorgailuak, ugalkortasun tratamenduak, menopausiako hormona tratamenduak, etab. (S. Dexeusen hitzaldia).

Batzuetan, tratamendu zientifikoaren eta tratamendu humanitarioen arteko dikotomia faltsua planteatzen da, klinikaren teknifikazioak hala-beharrez deshumanizazioa ekarriko balu bezala. M. González Baronen hitzaldiak aurre egiten dio maiz entzunda dugun sofisma horri, zientzialaria, sendagilea eta humanista izaki, adiskide baten moduan laguntzen baitie gaixo onkologikoei teknologiarik modernoenez baliatzen diren tratamenduen bidez. Medikuntza molekularren beste kontu batzuk ere badira eztabaidagai gure gizartean, besteak beste, goian aipatu dugun ama zelulen erabilera eta neurri batean oraindik teorikoak baino ez diren giza genomako esku-sartzeak (C. Romeoren hitzaldia).

Aurrerabideak, Jano jainkoak bezala, bi aurpegi ditu, eta izan ditu, beti: aurpegi atsegingarria eta aurpegi ikaragarria. Berotzen gaituen

su berak hondatu ditzake gure etxeak. Meatzaritza berria ekarri zuen bolborak bete zituen suzko armak. Biologia molekularra ez dago arau horretatik kanpo, eta gizarteei eta gizarte horiek osatzen dituzten herriarrei dagokie ondo erabil dadin begiratzea. Jakina, horretarako zientziaren printzipioak eta oinarritzko aplikazioak ezagutu behar dira, labur baino ez bada ere. Horretan lagundu nahi izan du hitzaldi ziklo honek. Deustuko Unibertsitateko Gradu Aretoa zintzo bete duten entzuleei dagokie gure asmo horrek zenbateraino lortu duen arrakasta edo porrota ebaztea.

Félix M. Goñi
Biofisika Unitatea (CSIC-UPV/EHU)
Bilbao, 2006ko abendua

Uso terapéutico de las células troncales embrionarias humanas

por **Bernat Soria**

*Conferencia pronunciada
el 5 de abril de 2005*

Forum Deusto

Uso terapéutico de las células troncales embrionarias humanas

Juan R. Tejedo, Karin Hmadcha, Bernat Soria*

Introducción

Las células troncales embrionarias (CTE) humanas representan las unidades naturales del desarrollo embrionario y la regeneración de tejidos. Las CTE humanas son obtenidas a partir de la masa interna del blastocisto mediante un procedimiento llamado derivación. En condiciones adecuadas de cultivo, las CTE humanas mantienen sus características de no-diferenciación y pluripotencialidad, constituyéndose en una fuente ilimitada de células potencialmente útiles en Medicina Regenerativa. Sin embargo, antes de plantear su utilización terapéutica, existen importantes problemas que se tienen que resolver. Por ejemplo, la comprensión de los procesos biológicos que rigen el estado de no-diferenciación, la posibilidad de cultivar las CTE humanas en sistemas libres de xenoproductos y al desarrollo de protocolos de diferenciación cada vez más eficientes hacia el tipo celular deseado. En este escrito revisaremos los distintos enfoques para resolver estos problemas.

Obtención de células troncales embrionarias

Las CTE humanas son obtenidas a partir de la masa celular interna (MCI) del blastocisto (Figura 1), al procedimiento de extracción se le

* Bernat Soria es Director del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), de Sevilla.

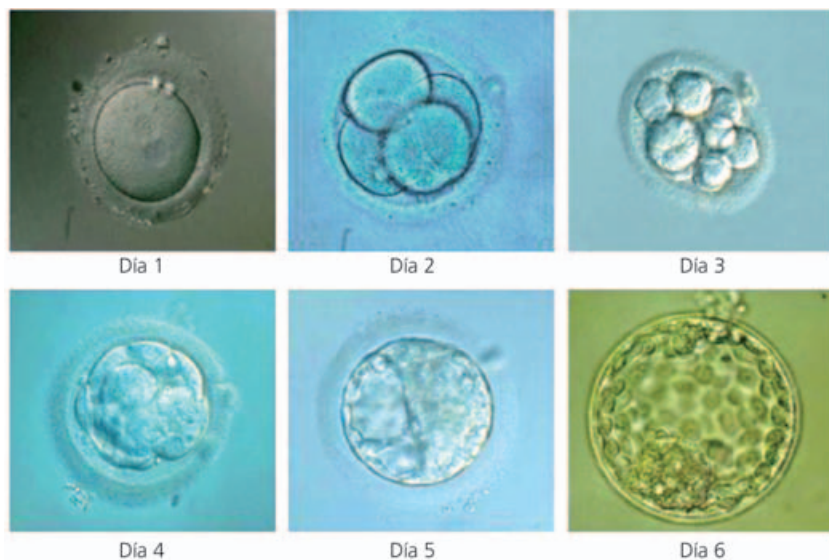


Figura 1

Formación de blastocisto humano. (Día 1) El óvulo fecundado. (Día 2) Estadio de 4 células. (Día 3) Mórula. (Día 4) Mórula compactada. (Día 5) Iniciación blastocel. (Día 6-7) Blastocisto. Cortesía de la Dra. Anna Veiga, Instituto Dexeus, Barcelona.

llama derivación, en general la derivación consiste en separar las células contenidas en la MCI utilizando métodos de inmuno-cirugía, micro-cirugía, cultivo de porciones de embriones y cultivo de embriones completos; finalmente el material derivado es colocado en sistemas de cultivos que permitan su crecimiento. Este método y sus variantes ha sido ampliamente descrito por Kim HS y colaboradores (Kim, Oh *et al.* 2005).

El método inmuno-quirúrgico (Figura 2) comprende la incubación con enzimas proteolíticas como la pronasa para disolver la zona pelucida, a continuación el blastocisto libre de zona pelucida es incubado con una solución de anticuerpo contra suero-total humano y complemento, durante la incubación se produce la ruptura del trofo-ectodermo, luego de lavar el exceso de anticuerpos, se recupera la MCI utilizando una pipeta que tiene un diámetro muy fino, las células recuperadas son posteriormente colocadas en una placa de cultivo que presenta una capa de células alimentadoras o «feeder layer», que por lo general son fibroblastos inactivados con mitomicina. Se monitoriza diariamente en primer lugar la fijación y posteriormente el desarrollo de

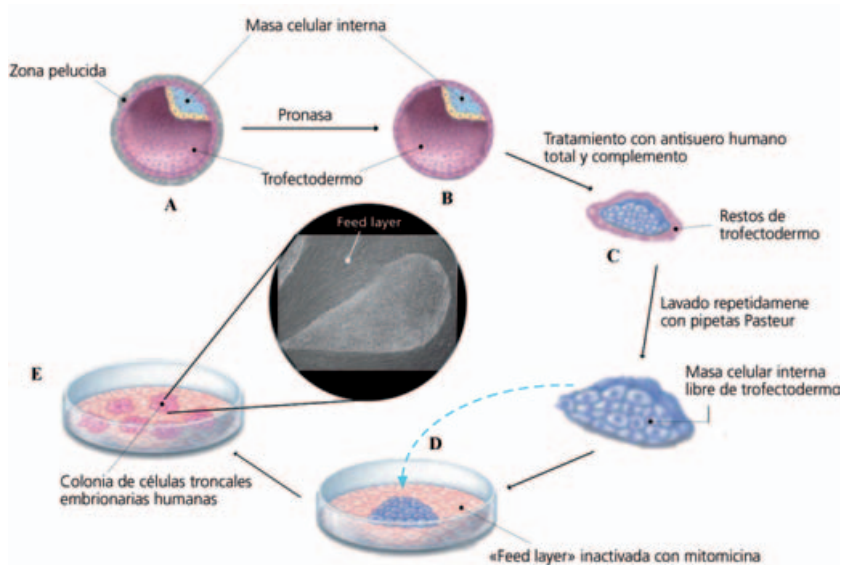


Figura 2

Derivación de líneas embrionarias humanas. Método inmuno-quirúrgico. (A) Blastocisto. (B) Blastocisto con la zona pelúcida disgregada con Pronasa. (C) Masa celular interna con restos de trofoectodermio después del tratamiento con anticuerpos anti suero total humano y complemento, el trofoectodermio roto es separado de la masa celular interna mediante repeticiones de pipeteo. (D) La masa celular interna que ha sido completamente separada del trofoectodermio es transferida a una placa de cultivo que contiene una capa de «feeder layer» inactivada con mitomicina. (E) Después de siete días, la masa celular interna ha formado una colonia, a la que finalmente se puede sub-cultivar.

la MCI, cuando se observa la formación de una colonia, es que se procede a realizar un pase y la posterior caracterización de la línea generada.

Para la caracterización del estado de no-diferenciación se estudian una serie de proteínas marcadoras, tales como Oct3/4, TRA 1-60, SSEA-4, Sox-2, NANOG, FOX D3, SSEA-3, TRA 1-81; la estabilidad genética es controlada mediante la determinación del cariotipo, la actividad de la telomerasa y la ausencia o presencia de mutaciones, y finalmente la capacidad pluripotente para generar distintos tejidos, se estudia tanto *in vitro* (marcadores, expresión génica) como *in vivo* (formación de teratomas en ratones inmunodeprimidos, SCID).

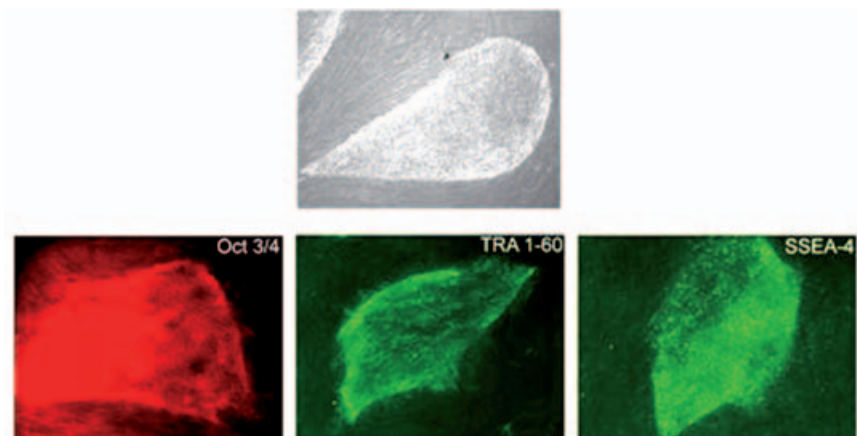


Figura 3

Caracterización de líneas de células troncales embrionarias de origen humanas. Las colonias de CTE humanas expresan diferentes marcadores propios de no-diferenciación. Estos marcadores pueden ser detectados mediante técnicas de inmunofluorescencia con anticuerpos específicos. La figura muestra el marcaje con anti-Oct3/4 (rojo izquierda), anti-TRA 1-60 (verde centro) y anti-SSEA-4 (verde derecha)

Cultivos de CTE humanas

Las CTE humanas pueden ser cultivadas en condiciones de no-diferenciación sobre una monocapa de células alimentadoras, cuyo propósito es servir de sistema de fijación de las CTE humanas y liberar aquellos factores que impiden que las células se diferencien. Al principio se utilizaban cultivos primarios de fibroblastos fetales de ratón, en la actualidad la mayor parte de laboratorios utiliza fibroblastos de origen humano provenientes de prepucio con el fin de obtener cultivos de CTE humanas libre de productos xenogénicos. Muchos laboratorios han empezado a cultivar las CTE humanas sobre diversas matrices provenientes de preparados de proteínas de la matriz extracelular, sin embargo los resultados obtenidos aún no son satisfactorios y la matriz más utilizada, el Matrigel, es de origen animal. En el mismo sentido, la composición de los medios de cultivo ha evolucionando tratando de reemplazar el suero fetal bovino por el sustituto de suero, pero sigue teniendo origen animal.

Potencialidad de uso de las CTE humanas

El uso terapéutico de las CTE humanas es posible debido a su segunda propiedad, la pluripotencialidad, lo que permite a estas células en primer lugar formar los tres principales tejidos embrionarios, ectodermo, mesodermo y endodermo y a partir de allí teóricamente estas células pueden ser dirigidas a diferenciarse en los diferentes tipos de células adultas (Figura 4). La diferenciación se realiza mediante el cultivo de las células siguiendo protocolos de diferenciación específicos para cada tipo celular al que se quiere llegar.

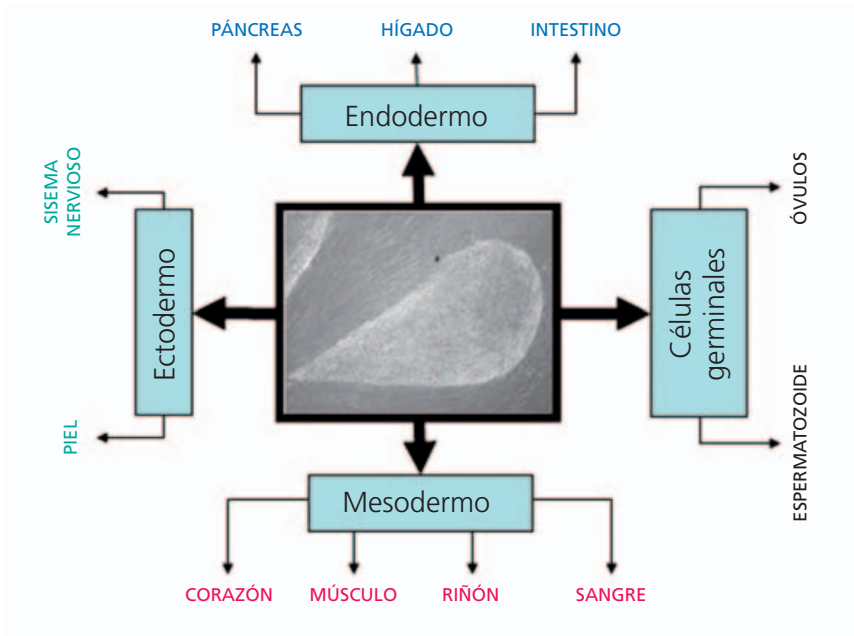


Figura 4

Pluripotencialidad de la CTE. Las CTE pueden diferenciarse a los tres tipos principales de tejidos embrionarios y hacia la formación de células germinales. El endodermo posteriormente podrá ser diferenciado a células de los tejidos pancreáticos y células de los tejidos hepáticos. El mesodermo podrá ser diferenciado hacia cardiomiocitos, músculo esquelético, músculo liso, células de la sangre, tejido conectivo, etc. El ectodermo podrá ser diferenciado hacia neuronas, células gliales, células epiteliales de la piel, etc. Y las células germinales podrán ser diferenciadas a óvulo y espermatozoide.

Ejemplos de terapia celular

Una de las cuestiones críticas concernientes al potencial terapéutico de las células diferenciadas a partir CTE, es saber si estas células pueden integrarse dentro de un tejido receptor y cumplir la función específica que se ha perdido. Para las células embrionarias de origen murino se pueden utilizar modelos de enfermedad en el ratón, sin embargo para las células embrionarias humanas no se dispone de buenos modelos animales. Se puede utilizar el embrión de pollo y el feto de ratón (permite ver las primeras etapas de diferenciación) y los ratones inmunodeprimidos (SCID, que no rechazan las células de otras especies). La tabla I muestra algunos

Tabla I

Transplantes de CTE de ratón y humanas en modelos animales.
(Datos tomados de Wobus and Boheler 2005).

Tipo celular	Modelo de transplante
Cardiomiocitos	Ratón con distrofia de miocardio
Neuronas GABAérgicas inducidas con ácido retinoico	Ventrículos embrionarios de rata Integración en «striatum» de rata Integración en cerebro de ratón
Neuronas post-mitóticas separadas por «cell-sorting»	Integración en la vesícula telencefálica de embriones de rata
Precusores gliales	Ratas deficientes en mielina
Neuronas inducidas por ácido retinoico	Médula espinal lesionada de rata
Neuronas motoras	Integración e inervación muscular en médula espinal de pollo
Neuronas dopaminérgicas del cerebro medio	Modelos de Parkinson en ratas
Progenitores neurales	Ventrículos cerebrales de ratón
Células productoras de insulina	Ratones diabéticos tratados con estreptozocina
Hepatocitos	Ratones con hígado dañado por CCl ₄
Precusores hematopoyéticos	Ratones irradiados
CTE de ratón indiferenciadas	Bazo de ratones inmuno-deprimidos (SCID) Ratas con miocardio infartadas
CTE humanas indiferenciadas	Ratones inmuno-deprimidos (SCID) Somitas de embriones de pollo

ejemplos de posibilidades terapéuticas de las CTE en modelos animales. El potencial de integración dentro de un cerebro en desarrollo se puede estudiar implantando progenitores neuronales derivados de CTE humanas en el sistema nervioso en desarrollo del ratón. De igual manera, colonias que han sido derivadas a partir de CTE humanas se han injertado en un área adyacente al tubo neural de embriones de pollo; estas células posteriormente se diferencian en estructuras primarias con características morfológicas y moleculares típicas de las rosetas neurales y neuronas diferenciadas. Sin embargo, es aún muy prematuro decir que a partir de estos resultados pilotos la terapia con CTE humanas pueda tener éxito, pero estos resultados son alentadores, y es necesaria una investigación extensiva utilizando modelos animales grandes antes de su aplicación en humanos.

Diferenciación hacia endodermo

El páncreas y el hígado son derivados del endodermo definitivo. A partir de CTE de ratón se han descrito diversas estrategias para diferenciarlas hacia células similares a células beta pancreáticas o células productoras de insulina. Nuestro grupo, utilizando una estrategia llamada del «cell trapping», ha logrado desarrollar diversos protocolos para la obtención de células productoras de insulina que pueden controlar la glicemia cuando son transplantadas en animales diabéticos (Soria, Roche *et al.* 2000; Leon-Quinto, Jones *et al.* 2004). El protocolo consiste en transfectar las células con un gen quimérico formado por la fusión funcional del promotor de la insulina acoplado a un gen de resistencia a la neomicina (Figura 5). Así, aquellas células que contengan el complejo de transcripción que activa la expresión de dicho gen tendrán también activada la expresión del gen de resistencia a la neomicina. La estrategia utilizada se puede descomponer en varios pasos:

- 1) Transfección mediante electroporación de CTE de ratón con una construcción plasmídica que permitirá la selección de células en las que se active el gen de la insulina.
- 2) Selección mediante higromicina de las células transfectadas.
- 3) Diferenciación *in vitro*: formación de cuerpos embrionarios, cultivo en monocapa, adición de factores de crecimiento, etc.
- 4) Selección de clones resistentes a neomicina (y que, por tanto, están expresando insulina).

5) Maduración de clones que expresan insulina (2 semanas en 10 mM nicotinamida y alta glucosa 25 mM + 5 días en 10 mM nicotinamida y glucosa 5 mM) (Figura. 5).

6) Caracterización del clon en términos de contenido de insulina, secreción y liberación de la misma en respuesta a distintos secretagogos.

7) Trasplante a animales diabéticos.

Recientemente hemos publicado un protocolo en la revista *Stem Cell* que tiene por novedad que las CTE de ratón transfectadas con la construcción plasmídica son dirigidas a diferenciarse hacia células productoras de insulina por factores producidos por las yemas pancreáticas de 16.5 días de desarrollo (Vaca, Martin *et al.* 2006).

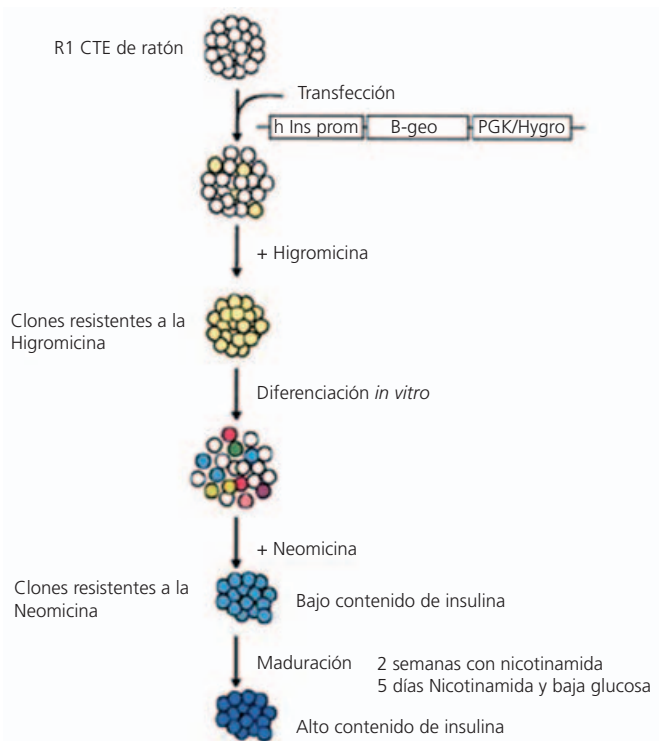


Figura 5

Diagrama en flujo de la selección de células productoras de insulina a partir de células troncales embrionarias de ratón indiferenciadas. (Adaptado de Soria B., A. Skoudy, Martin F, 2001).

Los ensayos con CTE humanas indican que después de realizar diversos protocolos de diferenciación *in vitro* se generan alrededor del 1% de células productoras de insulina. Todos estos protocolos utilizados son aún insuficientes por lo que es necesario seguir estudiando a fin de generar células productoras de insulina funcionales.

Asimismo se ha podido mostrar que las CTE de ratón pueden ser diferenciadas hacia células hepáticas, estas células se integran y funcionan satisfactoriamente en el hígado del huésped cuando son transplantadas, indicando que pueden dar origen a los tres linajes hepáticos, hepatocitos, células epiteliales del conducto biliar y células ovales.

A partir de CTE humanas se han derivado células en las que se detectan marcadores de endodermo similar a los que presentan los hepatocitos, adicionalmente a partir de CTE humanas transfectadas establemente con una construcción que presenta el promotor de la albúmina unida a la proteína verde fluorescente (eGFP) se ha logrado diferenciar y aislar células similares a los hepatocitos

Diferenciación hacia mesodermo

El mesodermo es la capa embrionaria que desarrolla hacia músculo, hueso, cartílago, sangre y tejido conectivo. Muchos autores han descrito la diferenciación de CTE hacia mesodermo *in vitro*, la diferenciación a través de la formación de cuerpos embrionarios permite la formación de islotes sanguíneos conteniendo eritrocitos y macrófagos, mientras que la diferenciación en medios semisólidos es eficiente para la formación de neutrófilos, células cebadas, macrófagos y linajes de células eritrocitarias. La aplicación de Factores Estimulantes de Colonias, citoquinas como la IL-3, IL-1 y el factor estimulante de colonias de granulocito-macrófagos (GM-CSF) generan precursores hematopoyéticos tempranos.

Los cardiomiocitos generados a partir de las CTE humanas muestran actividad contráctil espontánea. Estudios moleculares, electrofisiológicos y fenotípicos muestran que estas células son auténticos cardiomiocitos (Wei, Juhasz *et al.* 2005).

Diferenciación hacia ectodermo

La capa embrionaria del ectodermo da origen a los distintos tipos celulares (neuroectodérmicos) del sistema nervioso central y periférico,

y células del tejido epidérmico. Entre los tipos celulares derivados del ectodermo destacan las neuronas (dopaminérgicas, GABAérgicas, etc.), células gliales (astrocitos, oligodendrocitos, etc.) y células epiteliales. La diferenciación celular hacia piel puede ser evidenciada por la presencia de citokeratina y otras proteínas específicas de keratinocitos.

De mayor importancia con respecto a las terapias celulares de desórdenes neurodegenerativos son las células neuronales y gliales. La diferenciación de las CTE de ratón hacia células neuronales fue publicado independientemente por tres grupos (Wobus and Boheler 2005). La diferenciación espontánea de las CTE hacia células neuronales ha sido abordada desde varias perspectivas experimentales mediante el uso de Ácido Retinoico (RA), selección de líneas, etc. Aunque altas concentraciones de RA promueven una diferenciación eficiente hacia neuronas, la supervivencia y el desarrollo de neuronas derivadas en respuesta a RA es limitada. Además, la teratogenicidad del RA hace imposible la aplicación terapéutica. Por eso, se utilizan otros protocolos alternativos para la obtención de progenitores neuronales de aplicación terapéutica. Después de la formación de los cuerpos embrionarios el suero es eliminado del medio para evitar la diferenciación mesodérmica. La proliferación de progenitores neuronales es inducida por la adición de bFGF y EGF. Posteriormente, la diferenciación neuronal es dirigida mediante la adición de factores neurotróficos (GDNF, NT, TGF β 3, IL β 3) y cultivo en medios específicos para diferenciación neuronal. Estudios de expresión génica y de electrofisiología demuestran una correcta diferenciación hacia los diferentes tipos neuronales: dopaminérgicas, GABAérgicas, serotoninérgicas, glutamatérgicas y colinérgicas; precursores gliales como astrocitos y oligodendrocitos. La diferenciación hacia ectodermo tiene importantes aplicaciones terapéuticas a enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson, lesiones de la médula espinal, enfermedades desmielinizantes, etc.

Agradecimientos

Realizado en parte gracias a Ayudas de la Fundación Progreso y Salud (Junta de Andalucía) y el Instituto Carlos III del Ministerio de Sanidad. Los autores agradecen la ayuda técnica de Nuria Mellado-Damas y Yolanda Guilera en el cultivo de Células Troncales Embrionarias Humanas y de Sergio Mora por su apoyo en el diseño de figuras.

Referencias

- Kim, H. S., S. K. Oh, et al. (2005) «Methods for derivation of human embryonic stem cells». *Stem Cells* **23**(9): 1228-33.
- Leon-Quinto, T., J. Jones, et al. (2004) «In vitro directed differentiation of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells». *Diabetologia* **47**(8): 1442-51.
- Soria, B., E. Roche, et al. (2000). «Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice». *Diabetes* **49**(2): 157-62.
- Soria B, Skoudy A, Martin F (2001) «From stem cells to beta cells: new strategies in cell therapy in diabetes mellitus». *Diabetologia* **44**: 407-415).
- Vaca, P., F. Martin, et al. (2006) «Induction of differentiation of embryonic stem cells into insulin-secreting cells by fetal soluble factors». *Stem Cells* **24**(2): 258-65.
- Wei, H., O. Juhasz, et al. (2005). «Embryonic stem cells and cardiomyocyte differentiation: phenotypic and molecular analyses». *J Cell Mol Med* **9**(4): 804-17.
- Wobus, A. M. and K. R. Boheler (2005). «Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy». *Physiol Rev* **85**(2): 635-78.

La medicina tras la secuenciación del genoma humano

por **José M.^a Mato**

*Conferencia pronunciada
el 26 de abril de 2005*

Forum Deusto

La medicina tras la secuenciación del genoma humano

José M.^a Mato*

En 1905, su *annus mirabilis*, Albert Einstein publicó cinco trabajos en la revista *Annalen der Physik* que cubrían tres áreas distintas de la física: la fotoelectricidad, el movimiento browniano, y la teoría de la relatividad especial. Estos cinco trabajos constituyen el principal testamento científico del genio de Einstein. A los cien años de su publicación, su figura y su obra siguen despertando un enorme interés. Así, en 1999, la revista estadounidense *Time* eligió como personaje del siglo a Einstein y, para honrar su memoria, el 2005 ha sido elegido el año de la física.

La obra de Einstein representa el momento estelar de un legado universal en física que tuvo su comienzo en el siglo xvii con Galileo, explorando la gravedad y el sistema solar, y con Newton, descubriendo las leyes del movimiento y el cálculo, y que continuaron, además de Albert Einstein, otros muchos físicos geniales entre ellos Maxwell, Lorentz, los Curie, y Planck.

¿Qué ocurría, entre tanto, con la investigación en ciencias de la vida? En 1905, Robert Koch, uno de los fundadores de la bacteriología y descubridor del bacilo de la tuberculosis y del cólera, recibía el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus estudios sobre la etiología de la tuberculosis y la teoría microbiana de la enfermedad; y un año después, en 1906, Santiago Ramón y Cajal recibía el Premio Nobel por descubrir la neurona, o célula nerviosa, como la unidad funcional del sistema nervioso. Cajal, como es bien conocido, había mejorado la técnica de tinción de nitrato de plata desarrollada por

* Director General de CIC bioGUNE (Centro de Investigación Cooperativa en Biociencias). Derio, Bizkaia, España.

Camilo Golgi, con quien compartió el Premio Nobel, lo cual le permitió estudiar la estructura fina del tejido nervioso del cerebro y de la médula espinal en embriones y animales jóvenes. Esta tinción de plata, específica para las neuronas, no sólo le sirvió para determinar la estructura detallada de la retina, y trazar la estructura y conexiones de las neuronas de la sustancia gris y de la médula espinal, sino que tuvo, asimismo, un gran valor para el diagnóstico de los tumores cerebrales.

En 1900, tan sólo unos años antes de que apareciesen publicados los famosos trabajos de Einstein, la comunidad científica, gracias a los trabajos que habían realizado de forma independiente el holandés Hugo de Vries, el francés Carl Correns, y el austriaco Erich von Tschermak, había redescubierto las ideas que el gran Gregor Mendel había publicado en 1866 sobre la herencia. ¿Cómo explicar este olvido? Dice Marcel Proust que «la causa de que una obra de talento sea pocas veces admirada en seguida se debe a que quien la ha escrito es extraordinario, a que poca gente se le parece. Es su obra misma la que, fecundando los raros espíritus capaces de comprenderla, los hará crecer y multiplicarse». Esta parece ser la explicación para el caso de la obra de Mendel. El fraile agustino de Brünn había enviado una copia de su trabajo a Charles Darwin, que había publicado su famosísimo tratado sobre *El Origen de las Especies* tan sólo unos años antes, en 1859. Darwin, al igual que Alfred Wallace, un interesante naturalista Victoriano injustamente olvidado, había llegado a la conclusión de que cuando se producen cambios heredables en un organismo, los que ofrecen alguna ventaja selectiva persisten y se van haciendo cada vez más comunes con el paso de las generaciones. Pero carecían de un mecanismo que explicase cómo se heredaban estos cambios. Aquí es donde el trabajo de Mendel les podría haber ayudado, pero Darwin y Wallace desconocían el trabajo de Mendel —parece que Darwin nunca llegó a leer el artículo que sobre su obra Mendel le había enviado, las páginas del manuscrito no fueron separadas. Y es que la metodología estadística empleada por Mendel en su trabajo era compleja y ajena a la forma de experimentar y pensar de los biólogos en esa época. La biología de finales del siglo XIX era una disciplina fundamentalmente descriptiva y no estaba preparada para comprender a Mendel.

Así que a comienzos del siglo XX, cuando la física alcanzaba uno de sus momentos estelares, la moderna biología se encontraba, aún, en sus comienzos. Se acababa de descubrir que el cerebro estaba hecho

de neuronas, pero se desconocía totalmente cómo se comunicaban entre ellas. Mendel había sido redescubierto, pero se desconocía cuál era la sustancia de los genes —el término «gen» lo acuñó Wilhelm Johannsen en 1909. La teoría microbiana de la enfermedad estaba bien asentada, pero hubo que esperar hasta 1940, ya en plena guerra mundial, para que Howard Florey y Ernst Chain aislaran la penicilina pura y publicaran un histórico trabajo en el que demostraban la acción antibacteriana de la penicilina. En 1945, Fleming, Florey y Chain recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por el descubrimiento de la penicilina y su uso terapéutico.

La historia de la penicilina, en la que trabajaron conjuntamente microbiólogos, químicos, bioquímicos, y clínicos, y de la que se beneficiaron en la segunda mitad del siglo xx cientos de millones de personas, muchos de los cuales seguramente habrían muerto sin la ayuda que recibieron de los antibióticos, ejemplifica, mejor que ninguna otra, el enorme impacto que la investigación en biología puede llegar a tener sobre la sociedad, y justifica el enorme interés que actualmente suscitan los temas relacionados con la investigación biomédica. Otro ejemplo evidente de los beneficios de la investigación biomédica sobre la salud es la historia de las vitaminas. También a principios del siglo xx, en 1906, Frederick Hopkins demostró que los alimentos contenían «*factores accesorios*» que eran necesarios para mantener la vida, además de las proteínas, carbohidratos, grasas, minerales y agua. En 1911, Casimir Funk, un colaborador de Hopkins, identificó que la naturaleza del componente de los alimentos que prevenía el beriberi —una enfermedad neurodegenerativa cuyo nombre deriva de la palabra senegalesa que significa «extrema debilidad»— era una amina (un tipo de sustancia que contiene nitrógeno), de modo que llamó a este compuesto vitamina, término que procede de amina vital. Hopkins recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1929, que compartió con Christiaan Eijkman por su descubrimiento de que el arroz descascarillado producía en los pollos una enfermedad parecida al beriberi y que sanaban cuando se les suministraba arroz natural y que llevó al descubrimiento de la vitamina B₁, la tiamina. El descubrimiento de las vitaminas, que ocupó el centro del escenario de la investigación bioquímica durante los años veinte y treinta, acabó con epidemias como el beriberi y la pelagra —una enfermedad crónica, con manifestaciones cutáneas y perturbaciones digestivas y nerviosas— que anualmente mataban a decenas de miles de personas en el mundo. Como en el caso de los antibióticos, hubo que esperar varias décadas entre el descubrimiento de las vitaminas y su uso terapéutico. Y aunque la investigación sobre vitaminas

vivió sus mejores momentos hace ya muchas décadas, aún nos sigue proporcionando importantes sorpresas, como el relativamente reciente descubrimiento de que el suplemento de las mujeres en edad fértil con ácido fólico, otra vitamina, previene la mayoría de los casos de espina bífida —una terrible enfermedad en donde la deficiencia materna en ácido fólico impide que se cierre el tubo neural durante el desarrollo fetal en el embarazo.

Si durante las primeras décadas del siglo xx la investigación bioquímica estuvo dominada, principalmente, por los buscadores de vitaminas, a partir de la década de los treinta y hasta los cincuenta el dominio fue, sin duda alguna, de los investigadores del metabolismo y de los buscadores de enzimas —las enzimas son proteínas que inician y proporcionan el sitio para que se produzcan reacciones específicas entre sustancias sin verse ellas modificadas durante este proceso. La Enciclopedia Britannica define el metabolismo como «la suma de todas las reacciones químicas que tienen lugar dentro de cada célula de un organismo vivo, proporcionando energía para los procesos vitales y sintetizando nuevas sustancias orgánicas».

Las reacciones metabólicas son de dos tipos. Unas son reacciones anabólicas, es decir usan energía para sintetizar moléculas complejas a partir de sustancias sencillas. Y las otras son reacciones catabólicas, es decir liberan energía al romper moléculas complejas en otras más sencillas. La primera etapa en el proceso de liberación de energía a partir de los alimentos tiene lugar, en los animales, en el tubo digestivo; las moléculas complejas presentes en los alimentos, como por ejemplo las proteínas, se rompen en sus componentes más pequeños, los denominados aminoácidos. Del mismo modo, los carbohidratos complejos presentes en los alimentos se rompen en azúcares más sencillos, como la glucosa; y los lípidos se descomponen en ácidos grasos y glicerol. Los productos de esta primera etapa del metabolismo entran a continuación en las células, donde son transformados, más correctamente oxidados, liberando así la energía necesaria para los procesos vitales que toda célula tiene que llevar a cabo, así como para la síntesis de nuevas moléculas. Los detalles de esta última fase de liberación de energía durante el catabolismo de los alimentos fueron dilucidados por Hans Krebs en 1937, quien recibió, por estos trabajos, el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1953. Entre 1947 y 1970 el comité Nobel reconoció en numerosas ocasiones el impresionante trabajo realizado por estos investigadores del metabolismo y buscadores de enzimas. Así, en 1947 recibieron el Premio Nobel el argentino Bernardo Houssay y el

matrimonio Carl y Gerty Cori por sus estudios sobre el metabolismo de la glucosa; en 1955 Vincent du Vigneaud, por su trabajo sobre el metabolismo de los aminoácidos; en 1964 fueron premiados Konrad Bloch y Feodor Lynen, por sus trabajos sobre el metabolismo del colesterol y de los ácidos grasos; y en 1970 el también argentino Luis Federico Leloir, por sus estudios sobre la síntesis del glucógeno, y Julius Axelrod por dilucidar la síntesis de las catecolaminas.

Si hasta la década de los cincuenta la investigación biomédica estuvo dominada por estos buscadores de enzimas e investigadores del metabolismo, a partir de la década de los sesenta el dominio ha sido, incuestionablemente, de los buscadores de genes. Llama la atención esta falta de interés, durante las últimas décadas, por el estudio del metabolismo cuando las enfermedades metabólicas —como la diabetes tipo 2, la obesidad, o el síndrome metabólico— afectan en la actualidad, aproximadamente, al 20% de la población de los países desarrollados, lo cual las convierte en uno de los principales problemas de salud pública en Occidente así como en una auténtica epidemia.

¿Cómo y por qué se produjo este cambio de interés de los bioquímicos a mediados del siglo xx desde el estudio del metabolismo y los enzimas a la genética y los genes? El redescubrimiento en 1900 del trabajo de Mendel sobre la herencia y la teoría cromosómica —que fue desarrollada a finales del siglo xix y según la cual en todas las células que proceden de la división de un huevo fecundado, la mitad de los cromosomas son de origen paterno y la mitad de origen materno— impulsaron el desarrollo de la genética en el siglo xx. El término «gen», como he comentado anteriormente, fue acuñado por el danés Wilhelm Johannsen en 1909 para denominar unas partículas hipotéticas que, suponía, portaban los cromosomas y determinaban la herencia. Unos años antes, en 1902, Archibald Edward Garrod descubrió la primera enfermedad congénita del metabolismo, la alkaptonuria, un defecto en el metabolismo de la tirosina y la fenilalanina. En su artículo de 1902 Garrod decía: «No existe ninguna razón para pensar que la consanguinidad entre padre y madre pueda producir en su descendencia una condición como la alkaptonuria, y debemos más bien buscar una explicación de ella en alguna peculiaridad de los progenitores, pero que tiene las mayores probabilidades de manifestarse en la descendencia de la unión de dos miembros de una familia en la que es transmitida», y añadía, «la ley de la herencia descubierta por Mendel ofrece una razonable explicación a la alkaptonuria». Y en 1926, Thomas Morgan, que recibiría el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1933 por sus es-

tudios de genética utilizando la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, escribía: «Con el mismo criterio con el que los químicos dan por reales los átomos invisibles y los físicos los electrones, el estudioso de la herencia apela a unos elementos invisibles llamados genes». Morgan había demostrado que los genes se encontraban ordenados linealmente en los cromosomas y que podían experimentar cambios repentinos permanentes, o mutaciones, que producían un cambio concreto determinado por el gen como el cambio de color rojo al blanco en la mosca de la fruta. ¿Cuál era la naturaleza química de los genes? ¿Cómo puede ser, que tratándose de moléculas orgánicas, se conserven invariables con plena estabilidad? Morgan previó la estructura de los genes cuando escribió: «Es difícil, con todo, evitar la sugestión fascinante de que el gen sea constante precisamente porque venga constituyendo una entidad química organizada». La respuesta a la pregunta que se hacía Morgan sobre que era esa entidad química organizada de la que estaban hechos los genes la dieron Oswald Avery y sus colaboradores Colin MacLeod y Maclyn McCarty en 1944.

En 1928, el médico británico Fred Griffith había descubierto el extraño fenómeno de la transformación. Cuando se inyectaba un ratón simultáneamente con un neumococo no patogénico (tipo II) y un neumococo infeccioso (tipo III), pero cuya actividad infecciosa había sido destruida mediante tratamiento con calor, el animal rápidamente sucumbía a la infección. La única explicación posible era que el neumococo tipo III (virulento pero muerto) había transformado al neumococo tipo II (no patogénico pero vivo). En 1935 Oswald Avery comenzó a purificar el agente responsable de la transformación en neumococos. Avery continuó este trabajo durante casi una década y en 1944, en colaboración con Colin MacLeod y Maclyn Mc Carty, publicó un artículo en la revista *The Journal of Experimental Medicine* en el que describía como se podía llevar a cabo la transformación de neumococos *in vitro*, así como los métodos que habían usado para purificar y caracterizar el agente infeccioso. Sus resultados indicaban, fuera de toda duda razonable, que este factor no era una proteína sino DNA. El factor resistía temperaturas a las que las proteínas se desnaturalizaban. Estudios espectrofotométricos indicaban que el factor contenía sólo DNA, sin trazas de proteína o RNA. El análisis químico demostraba que la contaminación por proteínas era menor del 1%. Estudios enzimáticos demostraban que la actividad transformante que habían purificado era resistente a la acción de enzimas que atacan proteínas y a la de fosfatasa que degradan RNA, pero era degradado por una enzima que rompía el DNA. Asimismo, sus resultados indicaban que

tan sólo 0.3×10^{-9} gramos de DNA eran suficientes para inducir la transformación de neumococos en un tubo de ensayo.

Hoy nos sorprende que Avery, MacLeod y McCarty, los protagonistas de uno de los más grandes descubrimientos del siglo xx, nunca recibieran el Premio Nobel por identificar el DNA como la sustancia de los genes. También nos sorprende que, a pesar de la impresionante evidencia acumulada por Avery y sus colaboradores indicando que los genes estaban hechos de DNA, la comunidad científica viese con escepticismo esta nueva teoría durante casi una década. Así, por ejemplo, en 1951, siete años después de que apareciera la publicación de Avery demostrando que los genes estaban hechos de DNA, Hermann Muller —un gran genetista colaborador de Morgan— decía que nada se sabía sobre la sustancia de los genes. Y no es que el trabajo de Avery hubiese pasado desapercibido, es que no se supo valorar su importancia. Para entender esta situación, no sólo hay que recordar que entonces la mayoría de los bioquímicos y genetistas creían que los genes estaban hechos de proteínas y los ácidos nucleicos eran todavía pobremente comprendidos —la estructura de los nucleótidos y la naturaleza de los enlaces químicos que los unían para formar largos polímeros era aún sujeto de debate— sino que la idea de un código genético no era una condición previamente aceptada para explicar la teoría de la herencia. Esta idea fue introducida gradualmente, después de que Francis Crick y James Watson descubrieran en 1953 la estructura en doble hélice del DNA. En realidad, la idea de un código genético no fue totalmente aceptada hasta 1963, cuando, de manera independiente, Har Gobind Khorana, Marshall Nirenberg, y Robert Holley descifraron el código genético, trabajo por el que recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1968. En 2003, con motivo de la celebración del cincuentenario del descubrimiento de la estructura del DNA, la comunidad científica ha honrado a Avery, MacLeod y McCarty reconociendo la enorme importancia de su trabajo.

En 1952 Alfred Hershey y Martha Chase, utilizando fagos en lugar de neumococos, llegaron a la misma conclusión que Avery había llegado 8 años antes —es decir, a que el DNA era la sustancia de los genes. Hershey y Chase demostraron que cuando un fago infecta una bacteria y se reproduce en ella, solamente necesita transferir el DNA. Los fagos son virus bacterianos compuestos únicamente de DNA y proteína, que habían sido introducidos como un nuevo modelo experimental unos años antes por Max Delbrück, Salvador Luria y el propio Alfred Hershey

para descubrir, de una vez por todas, el misterio de los genes (estos tres investigadores recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1969 por sus trabajos sobre fagos).

El descubrimiento más importante realizado en biología en la segunda mitad del siglo xx fue, sin duda, la determinación de la estructura en doble hélice del DNA. Y, aunque los protagonistas indiscutibles de esa historia fueron el británico Crick, fallecido a finales de 2004, y el estadounidense Watson, es importante recordar que la determinación de la estructura del DNA sólo fue posible gracias al desarrollo de las técnicas de rayos X para analizar la estructura molecular de todo tipo de moléculas, que habían llevado a cabo a principios de 1910 William Lawrence Bragg y su padre, William Henry Bragg, en el Laboratorio de Cavendish de Cambridge, y por los que ambos recibieron el Premio Nobel de Física en 1915. En este laboratorio de biología estructural —como lo llamaríamos actualmente— se había establecido, antes de iniciarse la Segunda Guerra Mundial, Max Perutz, un bioquímico vienés que, en compañía de su colaborador John Kendrew, estudiaba la estructura de la hemoglobina y de la mioglobina. Por este extraordinario trabajo, que les llevó alrededor de 40 años, Perutz y Kendrew recibieron el Premio Nobel de Química en 1962. Francis Crick, un físico que había decidido abandonar la física y dirigir sus investigaciones hacia la biología después de trabajar para el gobierno británico en la fabricación de minas magnéticas durante la guerra, se había incorporado al laboratorio de Perutz al finalizar ésta y, aunque su proyecto inicial era estudiar la estructura de la mioglobina, con la llegada de Watson al laboratorio de Perutz, —Watson se había trasladado a Europa después de finalizar la tesis doctoral siguiendo el consejo de su mentor, Salvador Luria—, ambos se pusieron a estudiar la estructura del DNA.

De manera simultánea, al finalizar la guerra, John Randall, un físico que había desempeñado un papel destacado en la construcción de radares que avisaran de las incursiones de los bombarderos de Hitler, había establecido otro laboratorio de difracción de rayos X para el estudio de macromoléculas en el University College de Londres. Este laboratorio estaba dirigido por Maurice Wilkins quien, con la colaboración de Rosalind Franklin, estudiaba la estructura de fibras de DNA. Franklin demostró la existencia de dos formas de DNA, la A y la B, y determinó, asimismo, la densidad, las dimensiones celulares exactas y la simetría de la forma A, evidencia que sugería muy firmemente que la estructura del DNA tenía dos cadenas, y no sólo una, como había propuesto el bioquímico Linus Pauling, cuya hélice proteica α inspiró a Watson

y Crick su modelo de doble hélice del DNA (Pauling recibió el Premio Nobel de Química en 1954 por sus trabajos sobre el enlace peptídico y la estructura de proteínas, y el de la Paz, por su oposición a las armas nucleares, en 1962). Wilkins, a su vez, demostró que las imágenes de difracción de rayos X de las fibras de DNA se ajustaban al modelo de doble hélice.

De la parte de la química, Watson y Crick apoyaron su modelo en doble hélice en la información sobre la composición química del DNA obtenida por Edwin Chargaff. El DNA está compuesto de cuatro compuestos químicos, denominados nucleótidos o bases: adenina (abreviada A), citosina (abreviada C), guanina (abreviada G), y timina (abreviada T). Chargaff había demostrado que en cualquier muestra de DNA la cantidad de A es igual a la de T, y la de C igual a la de G, lo que se conoce como la regla de Chargaff. Asimismo, el modelo de la doble hélice se sirvió de los datos suministrados por John Mason Gulland cuyos resultados sugerían que, en solución, el DNA se mantenía unido mediante enlaces de hidrógeno. Basados en esta información, el 25 de abril de 1953 Watson y Crick publicaron su famoso artículo en la revista *Nature* titulado «Estructura molecular de los ácidos nucleicos» al que acompañaban otros dos artículos que confirmaban y validaban el modelo en doble hélice del DNA, uno firmado por Maurice Wilkins y sus colaboradores, y el otro por Rosalind Franklin y sus colaboradores. En 1963 Crick, Watson, y Wilkins recibieron el Premio Nobel de Medicina. Rosalind Franklin había fallecido varios años antes de cáncer de mama. Franklin fue especialmente maltratada por James Watson en su famoso libro, *La doble hélice*, publicado en 1968, en el que narra la historia del descubrimiento de la estructura del DNA. El machismo y prejuicio con que se refiere a Rosalind Franklin serían, afortunadamente, inaceptables en la actualidad. En 2003, con motivo de la celebración del cincuentenario del descubrimiento de la estructura del DNA, la comunidad científica ha honrado también a Rosalind Franklin reconociendo la enorme importancia de su trabajo.

El descubrimiento de la doble hélice abrió la puerta a resolver el problema del papel de los genes en la síntesis de proteínas. Así, durante los siguientes años se descifró el código genético, y en los años sesenta la relación entre DNA, RNA y las proteínas quedó definitivamente establecida.

La herencia tiene un doble aspecto: la transmisión de caracteres de una generación a la siguiente y la expresión de estos caracteres durante el proceso de diferenciación y desarrollo mediante el que

un organismo se va construyendo a sí mismo. La transmisión de caracteres y su expresión fueron elegantemente unificadas al describir Watson y Crick la estructura tridimensional del DNA. Forma y función en el DNA son una misma cosa. Las cuatro bases que constituyen el DNA son la única parte variable de la estructura de esta molécula. Entre ambas hebras de DNA, una vez la secuencia de una de ellas está fijada, el apareamiento de bases determina la secuencia complementaria de la otra hebra. Como consecuencia de esta sencilla regla, si ambas hebras se separan, cada una puede ensamblar sobre ella una copia exacta de su previo compañero, produciendo dos dobles hélices idénticas durante la división celular y garantizando así la transmisión de caracteres. La libertad de la secuencia de las bases a lo largo del DNA permite codificar, como mediante un alfabeto de cuatro letras, las especificaciones que constituyen las características de un individuo.

Descifrar la secuencia de los 3.000 millones de pares de bases que constituyen el genoma humano, es una misión que se encontraba implícita en el descubrimiento de la estructura del DNA. En 1953 este proyecto era, sin embargo, imposible de abordar. Aún no se habían producido los avances tecnológicos necesarios que lo harían posible. El conjunto de técnicas que iban a permitir manejar grandes bloques de DNA y que harían factible la secuenciación de genomas enteros, y que se conocen actualmente con el nombre de «DNA recombinante» o «ingeniería genética», se desarrollaron durante los años sesenta y setenta. El comité Nobel ha reconocido en numerosas ocasiones el trabajo realizado por estos investigadores que hicieron posible la ingeniería genética. Así, en 1959 recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina Arthur Kornberg por el descubrimiento de la DNA polimerasa, la enzima que sintetiza el DNA. Kornberg compartió el Premio Nobel con Severo Ochoa, de cuyo nacimiento se cumplen ahora cien años. En 1978 fueron galardonados con el Nobel de Fisiología y Medicina Werner Arber, Daniel Nathans y Oliver Smith, por el descubrimiento de las enzimas de restricción, un grupo de enzimas que permiten cortar el DNA en lugares específicos. Y en 1980 recibió el Premio Nobel de Química, Paul Berg, por llevar a cabo el primer experimento de ingeniería genética. Berg compartió el Premio Nobel con Fred Sanger y Walter Gilbert, que lo recibieron por desarrollar las técnicas que han permitido secuenciar el DNA —para Sanger era su segundo Premio Nobel de Química, el primero le fue galardonado en 1958 por desarrollar las técnicas que permitieron la secuenciación de proteínas.

En 1972, Berg y sus colaboradores describieron cómo habían obtenido *in vivo* una molécula híbrida que contenía el DNA del oncogén SV₄₀ y el DNA de un fago. Berg y sus colaboradores demostraron que la molécula de DNA resultante podía ser integrada en los cromosomas de una célula de mamíferos. Pero como contenía también secuencias de un fago, podía a su vez replicarse autónomamente en bacterias. Con este trabajo se abrió por primera vez la posibilidad de introducir genes en un cierto organismo al mismo tiempo que se podía usar a las bacterias para amplificar las moléculas de DNA híbridas que se habían creado *in vitro*. Del mismo modo que en 1953 el trabajo de Watson y Crick abrió las puertas de la biología molecular, el trabajo de Berg y colaboradores en 1972 supuso el comienzo de la ingeniería genética.

Conviene hacer aquí hincapié en que la ingeniería genética no se desarrolló porque hubiese una industria biotecnológica que la demandase, ni tampoco por el afán de curar enfermedades, sino que tenía como principal finalidad encontrar genes y comprender su función biológica. La tecnología para manipular DNA se desarrolló fomentando la investigación básica y creativa, es decir: delegando en el científico la responsabilidad de determinar lo que considera una pregunta interesante. Una vez más, la historia demuestra que el proceso de la investigación no puede estar organizado, tiene que aparecer de forma espontánea a través del talento individual. La industria se dio cuenta de las enormes posibilidades que ofrecía la ingeniería genética después de que Berg publicase su famoso trabajo en 1972. Para entonces, la biología molecular era ya, en el sentido que expresa Thomas Kuhn en el libro *La estructura de las revoluciones científicas*, una disciplina bien establecida y algunos científicos habían comenzado ya a mirar en otras direcciones, aún inexploradas, como el ciclo celular, la biología del desarrollo y de la evolución, la bioinformática, etc.

En 2003, coincidiendo con el cincuenta aniversario del descubrimiento de la estructura en doble hélice del DNA se hizo disponible una versión «refinada» del genoma humano. Previamente, el 26 de junio de 2000, en un acto histórico presidido por Tony Blair desde el Reino Unido y por Bill Clinton desde los Estados Unidos, se había hecho público el primer borrador de la secuencia del genoma humano un poco antes de que apareciese publicado en las revistas *Nature* y *Science*.

La secuenciación del genoma humano ha sido el proyecto de colaboración internacional en biología más caro y ambicioso que jamás se ha llevado a cabo. Por el interés con el que ha sido seguido por los medios de comunicación y la sociedad sólo es comparable al proyecto

de llevar al hombre a la Luna. El proyecto genoma humano emergió de varias iniciativas independientes llevadas a cabo a mediados de los ochenta por Robert Sinsheimer, un biólogo molecular de prestigio que había sido nombrado presidente del campus de Santa Cruz de la Universidad de California en 1977, y por Charles de Lisi, director de la Oficina de Salud y Medio Ambiente del poderoso Departamento de Energía (DOE) estadounidense. El proyecto genoma humano apareció como una aplicación lógica de las tecnologías del DNA (métodos para secuenciar DNA, clonar y manipular genes) que se habían desarrollado en los años sesenta y setenta. Para llevar a cabo este proyecto se creó un consorcio internacional en el que desde el principio los Estados Unidos y el Reino Unido jugaron un papel destacado. En una reunión internacional que se celebró a finales de febrero de 1996 en Bermudas, los principales responsables del proyecto acordaron que todos los datos de la secuencia del genoma humano serían de dominio público para así optimizar su uso e impulsar los beneficios de este proyecto para la sociedad. A mediados de 1996 la comunidad científica estaba ya en disposición de iniciar de forma sistemática el proyecto de secuenciar el genoma humano (se disponía de financiación y se había llegado a un acuerdo internacional sobre el acceso a la información que se fuese generando) y se calculó que podría estar finalizado a mediados del 2003.

Pero en 1998, cuando el proyecto público llevaba ya tiempo haciendo accesibles sus datos del genoma humano, una empresa comercial privada creada por Craig Venter, un investigador que había desarrollado su carrera científica en los prestigiosos Institutos Nacionales de la Salud (NIH) estadounidenses, irrumpió ruidosamente en este escenario con el propósito de secuenciar el genoma humano en dos años con objetivos comerciales. Sus argumentos eran, que con una gestión privada y una estrategia diferente su empresa podría secuenciar el genoma humano mucho más rápido que el consorcio público. De esta manera se inició lo que los medios dieron por denominar la carrera por la secuenciación del genoma humano entre el sector público y el privado. Sin embargo, un mínimo análisis objetivo de la situación real que se creó desbarata esa simplista explicación. En primer lugar, el objetivo de Celera, la empresa presidida por Venter, no era secuenciar el genoma humano con la precisión que se estaba haciendo en el consorcio público (menos de un error por cada diez mil pares de bases) sino producir lo que se conoce como un «borrador», una secuencia no totalmente finalizada. En segundo lugar, cuando Celera comenzó su proyecto de secuenciar el genoma humano no lo hacía desde cero, sino que partía con toda la información que había hecho accesible durante años el consorcio

público. Además, mientras que el consorcio público para el proyecto genoma humano diariamente hacía accesibles sus datos, Celera hacía uso de estos datos pero mantenía en secreto los suyos. Como se puso de manifiesto cuando en el 2000 aparecieron publicados los análisis del genoma humano del consorcio público y el de Celera, sin los datos del proyecto público la compañía de Venter no habría sido capaz de generar un borrador de la secuencia del genoma humano. En el 2002, al no poder tener derechos exclusivos sobre el genoma humano, Celera abandonó su ambición de vender información genética para dedicarse a la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y Craig Venter dimitió como presidente de la compañía. Mientras tanto, las acciones de Celera cayeron desde 247 dólares en marzo de 2000 a 15 dólares en mayo de 2002.

¿Para qué nos sirve disponer de la secuencia del genoma humano? ¿Nos ayudará a comprender cómo un organismo tan sencillo como una bacteria pudo evolucionar hasta dar lugar a algo tan complejo como un ser humano? ¿Nos servirá para decir qué nos hace ser seres humanos en lugar de, por ejemplo, chimpancés, cuando existe tan sólo una diferencia del uno por ciento entre el genoma de estos otros primates y el nuestro? ¿Nos ayudará a comprender como en tan sólo unas semanas un óvulo fertilizado se desarrolla hasta formar un feto reconocible como humano en el interior del útero de la madre, y a entender en detalle la complejidad, integración y reproducibilidad que caracterizan este proceso? ¿Nos ayudará a comprender por qué somos sensibles a ciertos virus como el SIDA, la hepatitis B y C, o la influenza, o a contraer la malaria? ¿Nos servirá para saber por qué algunos individuos son más sensibles que otros a desarrollar enfermedades complejas como la obesidad, cirrosis, cáncer, o Parkinson? ¿Nos ayudará a desarrollar nuevas y mejores medicinas?

El conocimiento de la secuencia del genoma humano no nos llevará de manera inmediata a contestar estas u otras preguntas similares, pero sin duda nos ayudará a encontrar su contestación. Así, por ejemplo, la finalización de la secuenciación del genoma de distintos organismos eucarióticos (que poseen núcleo) como levadura, arroz, mosca, ratón y humano, ha permitido compararlos y confirmar la existencia de alrededor de un centenar de genes específicos de los organismos eucarióticos que no se encuentran presentes en los organismos procarióticos (que no poseen núcleo, como por ejemplo las bacterias). Es decir, para conseguir la complejidad estructural que supuso pasar de las células sin núcleo, como las bacterias, a las células con núcleo fueron tan sólo ne-

cesarios alrededor de cien genes nuevos. Entre los genes identificados los hay que codifican proteínas del citoesqueleto, otros que están implicados en funciones de la membrana celular (como las denominadas proteínas G) y también los hay que están implicados en la regulación de la división celular, procesamiento de RNA y proteólisis, además de ciertas enzimas (proteína quinasas y fosfatasas) específicas.

La utilización de una estrategia similar para determinar cuántos genes nuevos fueron necesarios para hacer posible la aparición de los primeros organismos eucarióticos multicelulares dio como resultado únicamente tres genes: un factor de transcripción (los factores de transcripción regulan la expresión de otros genes), una proteína que une RNA y una proteína que une selenio. Aunque este resultado esté en parte influenciado por el hecho de que los dos organismos que se compararon divergían «tan sólo» en 300 millones de años —es decir procedían de un ancestro eucariótico común presente quizá hace 1.000 millones de años— lo cierto es que estos resultados claramente indican que es la manera de usar los genes ya existentes y no la aparición de nuevos genes lo que hizo posible la evolución de formas más complejas de vida. En otras palabras, procesos morfológicamente tan distintos como el desarrollo de un gusano, una mosca, un ratón o un ser humano, utilizan básicamente la misma «caja de herramientas moleculares» es decir, los mismos genes. La secuenciación y comparación del genoma de otros organismos eucarióticos unicelulares y multicelulares aclarará esta teoría en el futuro y nos permitirá identificar qué genes específicos hay en esa «caja de herramientas moleculares».

Del mismo modo, la comparación de la secuencia del genoma de organismos como la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* y el gusano *Caenorhabditis elegans*, ha demostrado que la mayoría de los genes reguladores (factores de transcripción, componentes de rutas de señalización y factores de crecimiento) se han conservado en el reino animal. La comparación de estos genomas con el de dos especies de arroz indica que hay numerosos genes reguladores que son específicos de las plantas y que no se encuentran en el reino animal. De otra parte, en las plantas como en los animales los principales genes reguladores (genes implicados en precisar el momento de la floración, la morfología de las flores, hormonas y factores de crecimiento) se encuentran, en general, bien conservados.

Finalmente, la disponibilidad de la secuencia del genoma de ratón y del humano ha permitido concluir que la mayoría de los genes de ambos genomas están bien conservados y, aunque aún no se dispone del

borrador de la secuencia del genoma de otros primates, la información disponible permite concluir que el genoma humano y el del chimpancé deben de ser casi idénticos. Para muchos, la búsqueda de diferencias entre el genoma humano y el del chimpancé puede ser de gran valor para identificar qué genes están implicados en el lenguaje o en las capacidades cognitivas. Por ejemplo, recientemente se ha descubierto que las mutaciones de un gen denominado *FOXP2* producen severos desórdenes en el lenguaje. Este gen produce una proteína que difiere en tan sólo dos aminoácidos respecto de la del chimpancé. De qué forma participa esta proteína en el lenguaje es, sin embargo, desconocida. Pero la búsqueda de diferencias entre el genoma humano y el del chimpancé también puede ayudar a explicar la diferente susceptibilidad de ambas especies a desarrollar ciertas condiciones o enfermedades. Por ejemplo, en las mujeres la menopausia es universal mientras que esta condición es poco frecuente en las hembras de chimpancés. De manera similar, los humanos son mucho más susceptibles que los chimpancés a infectarse con ciertos virus como el del SIDA, hepatitis B y C, influenza, o a contraer malaria; y asimismo, mientras que la cirrosis, el cáncer, Alzheimer y la aterosclerosis son frecuentes en humanos, estas enfermedades son muy raras en chimpancés. ¿Se deben estas diferencias entre el hombre y el chimpancé en la capacidad de desarrollar un lenguaje o en la susceptibilidad a padecer ciertas condiciones o enfermedades a la existencia de diferencias en sus genomas, o por el contrario se debe a que ambas especies usan los mismos genes de forma distinta?

Dada la universalidad de los llamados genes reguladores y la gran conservación de la secuencia del genoma entre especies separadas por más de mil millones de años de evolución como el ratón y el hombre, ¿cómo explicar la gran variedad de formas que han adoptado los organismos durante la evolución y la organización de los diferentes órganos y tejidos? Consideremos, por ejemplo, la forma del pico de las aves, el cual ha experimentado grandes cambios morfológicos durante la evolución. Estas diferencias están íntimamente ligadas a la adaptación de las aves a nuevos ambientes. De hecho, Charles Darwin argumentaba ya en *El Origen de la Especies* que la selección natural gobernaba el tamaño y la forma del pico de las aves. Las aves usan el pico para alimentarse y alimentar a sus crías, fabricar nidos, defenderse, atacar y limpiarse. Consecuentemente, la forma y el tamaño del pico de las aves se ha adaptado al tipo de comida con el que se alimentan. Así, mientras que el pico del pato es largo, ancho y plano, para facilitarle coger peces y plantas acuáticas, el de la codorniz es corto, fino y cóncavo, lo que le facilita alimentarse de pequeños granos de semillas. Los huesos y cartí-

lagos que forman el pico de las aves derivan todos de un único grupo de células embrionarias que reciben el nombre de células de la cresta neural. Recientemente unos investigadores han intercambiado las células de la cresta neural entre embriones de pato y de codorniz. Mientras que el embrión de pato trasplantado con células de la cresta neural de codorniz desarrolló pico de codorniz (corto, fino y cóncavo), el embrión de codorniz trasplantado con células de la cresta neural de pato tenía pico de pato (largo, ancho y plano). El pato y la codorniz utilizan los mismos genes para regular el tamaño y la forma del pico, pero ambas especies difieren en el momento del desarrollo en el que expresan estos genes reguladores y, consecuentemente, en la red de interacciones en la que participan. Es decir, las diferencias morfológicas entre el pico del pato y de la codorniz se deben más a variaciones espacio-temporales en la expresión de ciertos genes «clave» que a diferencias en el tipo de genes que ambas especies utilizan para construir su pico.

¿Por qué durante años se ha favorecido la hipótesis de que la complejidad en biología se obtenía incrementando el número de genes, en lugar de cambiando la manera de usar los genes ya existentes? La biología molecular, a través del estudio directo de los genes, ha desarrollado un concepto determinista de la biología que descansa sobre el principio de la especificidad. Según este concepto, que ha sido fundamental para entender la función de los genes y las proteínas, a un conjunto de moléculas le corresponde una única estructura tridimensional es decir un único genotipo. ¿Cómo puede, entonces, producirse diversidad de fenotipos a partir de un único genotipo? Lo que ocurre es que la especificidad es un término cualitativo y abstracto. En biología, las interacciones entre moléculas (DNA, RNA, proteínas, metabolitos) se caracterizan no por la exclusividad, sino, al contrario, por la multiplicidad de posibles interacciones entre unas moléculas y otras. Las funciones biológicas, consecuentemente, están constituidas no por procesos lineales sino por redes de interacciones entre los componentes de la célula. Como cada una de estas posibles interacciones está sujeta a fluctuaciones ambientales, tiene una cierta probabilidad de realizarse y una estabilidad diferente, las interacciones en biología se describen mejor como un proceso estocástico. La cuestión es ahora conocer cuáles de estas posibles interacciones van a producirse en un determinado momento y, por consiguiente, como se produce un organismo, un tejido o una función biológica única de entre todas las posibles.

El azar desempeña un papel fundamental en biología no sólo generando errores durante la replicación del DNA, lo que da lugar a

mutaciones y a la evolución, sino también determinando el destino de cada célula durante la diferenciación celular y morfogénesis. Sin embargo, el comportamiento de las células en un sistema biológico se caracteriza por ser ordenado: cada célula desempeña una función específica dentro de unos estrictos parámetros y, en general, este comportamiento es robusto. Es decir, una vez que una célula ha escogido un destino, este proceso es resistente a cambios internos y externos. ¿Cómo consigue una célula funcionar de manera ordenada en un medio bioquímico desordenado? La contestación posiblemente se encuentra en la estructura de las redes de interacciones entre moléculas de DNA, RNA, proteínas y metabolitos que sustentan la fisiología celular.

De acuerdo con el dogma básico de la biología molecular, la complejidad biológica se encuentra almacenada en el DNA. Así, es generalmente aceptado que el almacenamiento de información, el procesamiento de información, y la ejecución de los diversos programas celulares reside en distintos niveles de organización: el genoma de la célula, el transcriptoma (el conjunto de los factores de transcripción de un organismo), el proteoma (el conjunto de proteínas de un organismo) y el metaboloma (el conjunto de metabolitos de un organismo). Sin embargo, la estanqueidad de estos niveles de organización está siendo actualmente cuestionada. Así, aunque la información de larga duración se almacena casi exclusivamente en el genoma, el proteoma es crucial para almacenar la información de corta duración; y el proceso de ir obteniendo información del genoma, que está controlado por los factores de transcripción, se encuentra fuertemente influenciado por el estado del metaboloma. Esta integración entre los diversos niveles de organización nos obliga a mirar a las funciones biológicas como distribuidas en grupos de componentes heterogéneos que interactúan unos con otros dentro de grandes redes.

La aspiración de esta nueva biología, que ha recibido el nombre de biología de sistemas, no es sólo la de proporcionar una teoría global que nos sirva para entender los procesos biológicos complejos, como el desarrollo embrionario o la morfogénesis, sino que aspira también a conocer la estructura de las redes de interacciones entre moléculas de DNA, RNA, proteínas y metabolitos que sustentan la fisiología celular para así facilitar la identificación de nuevas dianas terapéuticas, el desarrollo de nuevos fármacos, y la optimización de los tratamientos médicos.

Consideremos, por ejemplo, un gen cuyas variaciones inducen una cierta enfermedad. Esta susceptibilidad no será aparente si exis-

ten circuitos que compensen los efectos de esta variabilidad y sólo se hará evidente si dichos circuitos compensatorios se interrumpen por alguna razón. El conocimiento de estos circuitos compensatorios posibilitará el desarrollo de nuevos medicamentos que permitan restaurar su función cuando se encuentre interrumpida previniendo así el desarrollo de la enfermedad. El estudio de la estructura de las redes biológicas que regulan las funciones celulares (proliferación y muerte celular, inflamación, etc.) facilitará, asimismo, el desarrollo de nuevos tratamientos contra el cáncer y otras enfermedades complejas, así como el diseño de circuitos genéticos sintéticos que detecten los niveles de expresión de ciertos genes (supresores de tumores, citoquinas, oncogenes, etc.) y los active o inactive cuando sea necesario, como se hace en la actualidad en ciertos diseños de ingeniería. Comprender las leyes que gobiernan la estructura de estas redes biológicas será uno de los principales retos de la biología durante las próximas décadas. Para desentrañar los principios básicos que regulan la estructura, función y evolución de estas redes biológicas será necesario una aproximación multidisciplinar que combine métodos clásicos con las nuevas técnicas de genómica, proteómica, metabolómica y biología computacional.

Para finalizar, quisiera recordar que la historia de la ciencia está llena de ejemplos que confirman el carácter impredecible de la misma. ¿Podría acaso alguien haber anticipado que los trabajos de Avery sobre neumonía le llevarían a descubrir que el DNA era la sustancia de los genes? Pero no sólo son impredecibles los resultados de la investigación científica, sino también sus aplicaciones. ¿Podría acaso alguien haber anticipado hace 50 años, cuando se descubrió la estructura del DNA, que las tecnologías basadas en los ácidos nucleicos se convertirían en el principal exponente de la economía basada en el conocimiento en el siglo XXI? De otra parte, es importante recordar que, con frecuencia, las promesas que algunos políticos y científicos hacen sobre las aplicaciones de la ciencia no se suelen cumplir. Recordemos, por ejemplo, la del presidente estadounidense Richard Nixon, prometiendo que en diez años se curaría el cáncer; o la de algunos científicos que en los años ochenta nos prometían que el xenotrasplante (es decir, el trasplante a humanos de órganos de animales, principalmente del cerdo) se encontraba a la vuelta de la esquina y acabaría con las listas de espera para el trasplante de órganos; o la de aquellos otros que hace ya cerca de veinte años nos prometieron que la terapia génica serviría para curar numerosas enfermedades, entre ellas, por supuesto, de nuevo el cáncer. Ninguna de estas tecnologías

ha encontrado aún su aplicación terapéutica y cuando lo hagan, lo más probable es que inicialmente tengan un impacto discreto sobre la salud, ya sea mejorando un tratamiento existente, o la calidad de vida de ciertos pacientes, o aumentando en unos cuantos años la supervivencia a alguna enfermedad incurable. Ahora le ha llegado el turno a la terapia celular y en particular a las células madre, en donde desde 1999, cuando dos laboratorios estadounidenses consiguieron cultivar por primera vez células madre embrionarias humanas, se han producido más testimonios que sustancia. Comprender las interacciones entre genes, proteínas y metabolitos que mantienen a las células madre embrionarias en estado indiferenciado, así como los cambios que se producen cuando diferencian, establemente, en otros tipos celulares, como neuronas, células beta pancreáticas, o hepatocitos, es una pregunta biológica de enorme interés, y no es necesario justificar estas investigaciones con promesas sobre futuras aplicaciones más o menos especulativas. Es como si Watson, Crick, Franklin, o Wilkins, hubiesen tenido que justificar sus investigaciones sobre la estructura del DNA prometiendo que iban a curar el cáncer.

Es fundamental comprender que la ciencia y sus aplicaciones son impredecibles y que sólo progresan fomentando un entorno intelectual libre, tolerante y multidisciplinar. La historia del SIDA, en la que trabajaron y siguen trabajando conjuntamente virólogos, biólogos moleculares, bioquímicos, químicos, y clínicos, ejemplifica, mejor que ninguna otra, no sólo lo impredecible que son las aplicaciones de la ciencia, sino también el enorme impacto que la cadena de descubrimientos que a lo largo de más de 100 años unen a Mendel, Avery, Watson, Crick, Sanger, Arber, Berg, etc. y que culminaron con la secuenciación del genoma humano ha tenido, y seguirá teniendo, sobre nuestra sociedad. Los primeros casos de SIDA se diagnosticaron en 1981, y en menos de una década, gracias a las modernas técnicas de biología celular y molecular, se aisló el virus del HIV, se aprendió a cultivarlo, se secuenció su genoma, se desarrolló un test diagnóstico eficaz, se estudió su ciclo de vida, y se desarrollaron una batería de fármacos que transformaron esta enfermedad de mortal en crónica. De no haber sido por la moderna biología, la epidemia del SIDA se habría extendido por Estados Unidos y Europa como lo ha hecho por África, la expectativa de vida en Occidente no estaría hoy en los 80 años, y el gasto médico en Occidente, a causa de esta imparable epidemia, se habría disparado de tal manera que el imponente crecimiento económico que hemos experimentado en los 20 últimos años se habría reducido drásticamente.

El Alzheimer: certidumbres, expectativas y anhelos

por **Rafael Blesa**

*Conferencia pronunciada
el 17 de mayo de 2005*

Forum Deusto

El Alzheimer: certidumbres, expectativas y anhelos

Rafael Blesa*

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa el reto sanitario más relevante del siglo XXI, y consiguientemente, uno de los desafíos más importantes que tiene la investigación biomédica. Cada siete segundos aparece un nuevo caso de EA en el mundo, afectando preferentemente a las personas que están por encima de la franja de edad de los 80 años, con porcentajes que pueden sobrepasar el 50% en dicho segmento de la población y sobre todo en mujeres. Si el impacto máximo de la enfermedad se está produciendo en este momento en los países más desarrollados, en España se calcula la existencia de más de 400.000 pacientes, en los próximos cuarenta años serán los países en vías de desarrollo, fundamentalmente India y China, los que se verán afectados por decenas de millones de enfermos (1).

Podemos resumir en cuatro puntos los grandes avances que se han producido en el campo diagnóstico, etiopatológico, terapéutico y de investigación básica en el campo de las demencias, y que nos permiten ser más optimistas respecto al futuro:

- El establecimiento de los criterios diagnósticos, clínicos y patológicos, de demencia y enfermedad de Alzheimer durante la década de los ochenta y de demencia vascular, demencia frontal, demencia con cuerpos de Lewy en los años noventa, condujeron a mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, con el consiguiente aldabonazo en el avance de la investigación clínica y farmacológica. La disponibilidad de las nuevas técnicas

* Director del Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

de neuroimagen (TAC, RM, SPECT, PET), capaces de evaluar los cambios estructurales, funcionales y moleculares a nivel cerebral, a la vez que la evaluación neuropsicológica, también han sido elementos fundamentales en este tiempo de desarrollo de este capítulo de las neurociencias. La resonancia magnética (RM) ha pasado de tener un papel esencialmente diagnóstico a ser un elemento principal en la evaluación de los cambios bioquímicos (RM espectroscopia) (2) y volumétricos de regiones cerebrales específicas (área entorrinal, hipocampo, etc) (3), a la vez que un instrumento de medida del efecto de los tratamientos todavía en fase experimental que potencialmente pueden modificar el curso de la enfermedad (4). Esta doble función, ligada al diagnóstico y al tratamiento, también se ha demostrado con la utilización del PET (tomografía por emisión de positrones) con marcadores de amiloide (5). También el SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotones individuales) con marcadores de flujo sanguíneo cerebral ha demostrado su eficacia en la diferenciación entre enfermedad de Alzheimer y las demencias frontales, y muy recientemente su capacidad de discriminar con marcadores de actividad dopaminérgica entre enfermedad de Alzheimer y enfermedad con cuerpos de Lewy (6).

- En la actualidad conocemos aproximadamente un 40% de las mutaciones causantes de la forma familiar de la EA. Se ha descrito unas 160 mutaciones de los genes de la APP, PS1 y PS2 que son las principales responsables los casos de EA familiar de inicio temprano y transmisión autosómica dominante (7). Las mutaciones han permitido desarrollar la hipótesis de la cascada del amiloide (8), fundamentalmente a través de la utilización de los ratones transgénicos. Conocemos la función fisiológica de la α -secretasa en el metabolismo de la APP, como también el papel que juegan la β -secretasa y de la γ -secretasa (9) en la aparición de fibrillas formadas por A β 40 y A β 42, que después de un proceso de agregación llegan a formar el amiloide y probablemente, a la muerte neuronal. Aunque el principal factor de riesgo de padecer EA es el envejecimiento, también se han demostrado que el alelo ϵ 4 del gen de la APOE, sobre todo en los homocigotos, juega un papel relevante en la aparición de la EA, además de avanzar entre 5 a 10 años el inicio de la misma en los portadores (10). Otro factor de riesgo de demencia es la presencia de lesiones vasculares cerebrales. El «estudio de las monjas» puso de manifiesto que para una misma carga de patología de EA, so-

lamente manifestaban demencia aquellas personas que además tenían lesiones vasculares (11).

- La aparición de tratamientos farmacológicos para el tratamiento de la EA a partir de la segunda mitad de la década de los noventa, como los Inhibidores de la Acetilcolinesterasa (IACE) (Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina) (12) y la Memantina en los 3 últimos años (13), ha permitido disponer de tratamientos sintomáticos, tanto para las fases leves y moderadas, como para las más avanzadas de la EA. El grado de mejoría que se obtiene con estos fármacos es modesto, de forma que cuando se prescriben por primera vez, se debe informar a la familia que la expectativa más realista de eficacia es la de poder observar un mantenimiento funcional del paciente por un periodo que oscila entre 6 meses y un año. Los estudios comparativos, doble ciego, contra placebo, han demostrado la eficacia de estos fármacos, incluso después de dos años de tratamiento continuado. Recientemente, los enfermos con demencia en los que se evidencian lesiones vasculares cerebrales (demencia mixta) y los pacientes con Parkinson y Demencia (PyD), se han visto beneficiados por la aprobación de la indicación de la Galantamina en el caso de los enfermos con demencia mixta (14) y de la Rivastigmina para la PyD (15).
- El progresivo descubrimiento de los distintos elementos que contribuyen al depósito de amiloide cerebral, ha dado lugar a la búsqueda de tratamientos que interfieran en las distintas fases del proceso: aumentando la expresión de la α -secretasa, bloqueando las β y γ -secretasas o eliminando el amiloide acumulado en el cerebro (16). El transporte de colesterol intracelular regula el proceso de amiloidogénesis de la APP (17). Estudios retrospectivos han demostrado que el uso de estatinas disminuye la incidencia de EA y en modelos experimentales se ha evidenciado que la inhibición de la biosíntesis del colesterol disminuye la liberación del péptido beta-amiloide. Dados los resultados preliminares de algunos estudios clínicos, en los que se evidencia cómo las estatinas pueden provocar un descenso de la concentración plasmática y cerebral de amiloide beta 42, podemos inferir que la regulación del transporte del colesterol puede ofrecer un nuevo enfoque terapéutico de la EA (18). Entre otros tratamientos «anti-amiloide» potencialmente modificadores de la enfermedad (19), destaca el ensayo clínico en fase III que se está llevando a cabo en la actualidad con un compuesto («Alzemed») que se une al β -amiloide

soluble e inhibe la formación de agregados neurotóxicos. Schenk y col. (1999) demostraron que la inmunización de ratones transgénicos APP con proteína β -amiloide resultaba en una prevención o reducción de los depósitos de amiloide cerebral. Esta inmunización, llamada «vacunación», se llevó a cabo en pacientes (EA) y a pesar de que el estudio no se pudo completar, ya que se suspendió al aparecer casos de meningoencefalitis, en casos de autopsia de enfermos que habían recibido la vacuna se evidenció un menor depósito de amiloide y placas seniles de lo esperado. Además, aquellos enfermos que habían desarrollado títulos de Ac anti β -amiloide más elevados mostraron un declinar más lento en la funciones cognitivas que los que tenían títulos bajos (20). En la actualidad, aunque se están llevando a cabo nuevos ensayos con «vacunas» que no condicionan alteraciones inflamatorias cerebrales, deberemos esperar a los resultados de eficacia clínica antes de volver a levantar el altísimo grado de expectación que se originó con el primer estudio (21). Otro ejemplo de las nuevas alternativas inmunoterapéuticas ha sido la utilización de anticuerpos dirigidos contra regiones específicas del β -Amiloide o contra la β -secretasa en modelos experimentales de ratones transgénicos APP, que también ha dado resultados esperanzadores (22).

- La formación de «Ovillos Neurofibrilares» (ON), uno los pilares patológicos de la EA, está implicada directamente con el desarrollo de la demencia. La hiperfosforilización de la proteína tau asociada a microtúbulo y su consiguiente modificación post-translacional (glicosilación, ubiquitinización) da lugar a la formación de los pares de filamentos helicoidales (PFH), el mayor constituyente de ON. Entre las distintas proteínas kinasas involucradas en el proceso de hiperfosforilización de la tau, destaca una kinasa serina/treonina, la GSK3, que se ha visto juega un papel principal en la fosforilización aberrante de la tau que conduce a la formación de PFH y a la neurodegeneración en la EA. Estudios *in vivo* señalan el papel fundamental de la GSK3 en el inicio de la aparición patológica de los ON, lo que sugiere que la inhibición de la vía GSK3 al condicionar un enlentecimiento en la formación de ON y de la neurodegeneración en la EA puede ser otra alternativa terapéutica en el futuro (23).
- Uno de los cambios patológicos más característico de la EA es la degeneración de las células colinérgicas del núcleo basal de Meynert (NBM). La protección o regeneración de estas células ha

constituido uno de los principales focos de investigación, habiéndose demostrado que estas neuronas son las más sensibles del SNC al factor de crecimiento neuronal (NGF). Se ha postulado que la alteración en el sistema de transporte retrógrado del NGF puede dar lugar a una reducción de la biodisponibilidad de NGF, a la disfunción colinérgica y a la neurodegeneración. Los estudios recientes que muestran un descenso en la expresión de NGF en el NBM, a la vez que un incremento de NGF y de proteína pro-NGF en la corteza cerebral y en el hipocampo de EA, asociado a un descenso de expresión de receptores TrkA, son consistentes con la hipótesis del transporte defectuoso del NGF. Son numerosos los equipos que están investigando el papel terapéutico que podrán jugar el NGF (24) y el pro-NGF, si bien, cabe destacar el estudio en fase I, desarrollado en la Universidad de California, en el que se han implantado fibroblastos autólogos genéticamente modificados para expresar NGF en el NBM de ocho enfermos de Alzheimer. Después de 22 meses y sin que hubiesen habido efectos secundarios destacables, se había producido una reducción de declinar cognitivo en 36 a 51%, un incremento de la actividad cortical medida con PET (25). En todo caso, en poco tiempo se ha avanzado en nuevos métodos de transporte *in vivo*, como los «vectores adenovirus», que esperamos que en el futuro puedan aportar una mayor duración de la expresión del NGF y una mayor especificidad topográfica en su acción.

Referencias

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Sczufca M; «Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study». *Lancet*. 2005. Dec17;366(9503):2112-7.
2. Falini A, Bozzali M, Magnani G, Pero G, Gambini A, Benedetti B, Mossini R, Franceschi M, Comi G, Scotti G, Filippi M. «A whole brain MR spectroscopy study from patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment». *Neuroimage*. 2005 Jul 15;26(4):1159-63.
3. Godbolt AK, Waldman AD, MacManus DG, Schott JM, Frost C, Cipolotti L, Fox NC, Rossor MN. «MRS shows abnormalities before symptoms in familial Alzheimer disease». *Neurology*. 2006 Mar 14;66(5):718-22.

4. Fox NC, Black RS, Gilman S, Rossor MN, Griffith SG, Jenkins L, Koller M; AN1792(QS-21)-201 Study. Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1563-72.
5. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, LaRossa GN, Spinner ML, Klunk WE, Mathis CA, DeKosky ST, Morris JC, Holtzman DM. «Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans». *Ann Neurol*. 2006 Mar;59(3):512-9.
6. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, Aarsland D, McKeith IG. «Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies». *Arch Neurol*. 2004 Jun;61(6):919-25.
7. Bertram L, Tanzi RE. «The genetic epidemiology of neurodegenerative disease». *J Clin Invest*. 2005 Jun;115(6):1449-57.
8. Hardy J. Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved? *Curr Alzheimer Res*. 2006 Feb;3(1):71-3.
9. Capell A, Behr D, Prokop S, Steiner H, Kaether C, Shearman MS, Haass C. «Gamma-secretase complex assembly within the early secretory pathway». *J Biol Chem*. 2005 Feb 25;280(8):6471-8. Epub 2004 Dec 10.
10. Blesa R, Adroer R, Santacruz P, Ascaso C, Tolosa E, Oliva R. «High apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency in age-related memory decline». *Ann Neurol*. 1996 Apr;39(4):548-51.
11. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Marksbery WR. «Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease». *The Nun Study. JAMA* 1997 Mar 12;277(10):813-7.
12. Birks J. «Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease». *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD005593.
13. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. «Memantine for dementia». *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003154.
14. Craig D, Birks J. «Galantamine for vascular cognitive impairment». *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004746.
15. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. «Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease». *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2509-18.
16. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, Farlow MR, Porsteinsson A, Tariot P, Zoulnouni P, Galvin JE, Holtzman DM, Knopman DS, Satterwhite J, Gonzales C, Dean RA, May PC. «Effects of a gamma-secretase in-

- hibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease». *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):602-4.
17. Shobab LA, Hsiung GY, Feldman HH. «Cholesterol in Alzheimer's disease». *Lancet Neurol*. 2005 Dec;4(12):841-52.
 18. Sparks DL, Petanceska S, Sabbagh M, Connor D, Soares H, Adler C, Lopez J, Ziolkowski C, Lochhead J, Browne P. «Cholesterol, copper and Abeta in controls, MCI, AD and the AD cholesterol-lowering treatment trial (ADCLT)». *Curr Alzheimer Res*. 2005 Dec;2(5):527-39.
 19. Walker LC, Rosen RF. «Alzheimer therapeutics - what after the cholinesterase inhibitors?» *Age Ageing*. 2006 Apr 27.
 20. Masliah E, Hansen L, Adame A, Crews L, Bard F, Lee C, Seubert P, Games D, Kirby L, Schenk D. «Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease». *Neurology*. 2005 Jan 11;64(1):129-31.
 21. Schenk D. «Hopes remain for an Alzheimer's vaccine». *Nature*. 2004 Sep 23;431(7007):398.
 22. Arbel M, Yacoby I, Solomon B. «Inhibition of amyloid precursor protein processing by beta-secretase through site-directed antibodies». *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005 May 24;102(21):7718-23. Epub 2005 May 13.
 23. Bhat RV, Budd Haeberlein SL, Avila J. «Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies». *J Neurochem*. 2004 Jun;89(6):1313-7.
 24. Bradbury J. «Hope for AD with NGF gene-therapy trial». *Lancet Neurol*. 2005 Jun;4(6):335.
 25. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, U HS, Bakay R, Patel P, Blesch A, Vahlsing HL, Ho G, Tong G, Potkin SG, Fallon J, Hansen L, Mufson EJ, Kordower JH, Gall C, Conner J. «A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease». *Nat Med*. 2005 May;11(5):551-5. Epub 2005 Apr 24.

Obesidad: ¿culpable o inocente?

por **Arturo Rolla**

*Conferencia pronunciada
el 2 de junio de 2005*

Forum Deusto

Obesidad: ¿Culpable o inocente?

Arturo R. Rolla, MD*

El peso corporal es una ecuación matemática exacta que depende de la ingesta y de la utilización de las calorías. El cuerpo humano tiene un gasto energético obligatorio (Metabolismo basal, actividad cardiovascular, mantenimiento de la temperatura, etc.) a lo que se suman las calorías que se queman con la actividad física. «Somos lo que comemos menos lo que corremos».

La ingesta de comida depende inicialmente del hambre fisiológico que instintivamente nos urge a ingerir calorías para subsistir, pero hay una serie de mecanismos no bien conocidos que nos conducen a comer aunque no lo necesitemos. Uno de estos factores, sin duda, es la capacidad de conseguir comida fácilmente y en cantidad, sin tener que prepararla, estimulado por el efecto subliminal de la publicidad constante con la que la industria de las comidas al paso y las bebidas carbonatadas nos bombardea a diario.

Comer es un placer y no por nada fue el primer pecado. Los obesos no comen porque quieren ganar calorías o peso sino para satisfacer una necesidad diferente que es más emocional que fisiológica o energética (Apetito emociogénico). Ansiedad, depresión, aburrimiento, frustraciones, tensiones se convierten por vías desconocidas en un aumento de la ingesta de comida sin que esto solucione ninguno de los problemas. Al contrario, lo agrava cuando conduce a la obesidad, tan discriminada en nuestra sociedad actual. La comida tiene un valor simbólico inconsciente que provee una recompensa oral. Lo que la vida no nos da, creemos equivocadamente que lo encontramos en la mesa. Este engaño simbólico de nuestro inconsciente es una de las ba-

* Profesor Clínico de Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

ses de la obesidad. Otros factores importantes son genéticos y hereditarios que tienen que ver tanto con la ingesta como con la utilización de calorías.

La obesidad es una intoxicación crónica con calorías. En el balance energético del organismo, si la ingesta de comida excede el gasto de las calorías, el superávit permanece en el cuerpo como depósito. Y la forma más liviana de depósito es la grasa o tejido adiposo que no precisa agua para su almacenamiento. Como el resto del organismo esencialmente no cambia, la diferencia que tienen las personas obesas con las normales es tan sólo un aumento de la masa grasa. Los humanos estamos biológicamente mejor preparados para soportar el ayuno que la abundancia de comida. Hay muchos mecanismos fisiológicos que nos protegen de la hambruna y la pérdida de peso. Pero no hay mecanismos efectivos que nos prevengan de comer en exceso cuando la comida es abundante y fácil de obtener. La acumulación excesiva de calorías no limita el apetito y permite fácilmente la obesidad.

La grasa del cuerpo tiene muchas funciones, entre ellas segregar hormonas y regular la utilización de energía. Por eso se la debe considerar como el «Órgano adiposo», la glándula endocrina más grande del organismo. Al aumentar la masa de grasa llega un momento en que las calorías acumuladas (como ácidos grasos y triglicéridos) no pueden caber más dentro de las células especializadas para esa función, los adipocitos. A partir de entonces la grasa pasa a ser acumulada en otros tejidos, particularmente en los músculos y en el hígado. Desafortunadamente cuando esto ocurre, los músculos y el hígado comienzan a hacerse resistente a los efectos de la insulina, hormona del páncreas que es la principal reguladora del metabolismo. Esta resistencia a la insulina puede hacer aumentar el nivel del azúcar (glucosa) en la sangre, que es la base de la diabetes. Con el aumento de la frecuencia de la obesidad, está aumentando en paralelo la prevalencia de la diabetes en todas partes del mundo. La obesidad es mala porque es obesa pero es peor por las malas compañías que atrae (diabetes, hipertensión arterial, aumento del colesterol, insuficiencia cardíaca, artrosis, etc.).

Hay una relación directa entre la cantidad de tejido adiposo en el cuerpo con la resistencia a la insulina, y más aún cuando la grasa se acumula dentro del abdomen y menos debajo de la piel (subcutánea). Factores genéticos y hormonales tienen mucho que ver con esta tendencia. La circunferencia de la cintura es un buen índice de la acumulación excesiva de la grasa en el abdomen (obesidad abdominal). La combinación de obesidad abdominal y resistencia a la insulina se llama

Síndrome Metabólico y se acompaña de una tendencia no sólo a la diabetes sino al aumento de colesterol y otros lípidos en la sangre, hipertensión arterial, disminución de la dilatación de las arterias (disfunción endotelial), aumento de la coagulación dentro de los vasos sanguíneos, y finalmente a la arteriosclerosis.

En la actualidad, por nuestros hábitos alimenticios y falta de ejercicio, tenemos demasiada grasa en nuestra dieta, nuestro cuerpo y nuestras arterias. Y no tenemos suficiente fibra en nuestra dieta, en nuestros músculos y tal vez en nuestra personalidad. Hasta el momento la ciencia médica se ha interesado en el tratamiento de las complicaciones de la obesidad y enfermedades concomitantes con cirugía cardíaca, diálisis y trasplantes renales, amputaciones, etc. El reto sanitario más importante que tenemos al iniciar este nuevo siglo en todo el mundo es la prevención de la obesidad. Mucho se ha avanzado en los últimos cinco años en nuestro conocimiento de las causas y consecuencias de la obesidad pero hasta este momento no tenemos un tratamiento efectivo, ni aún con la cirugía del estómago (by-pass gástrico). La obesidad no es un vicio ni una falla moral, es una enfermedad con causas genéticas y adquiridas, que lleva a numerosas complicaciones y luego a la muerte por causas generalmente cardiovasculares. En forma urgente debemos encontrar una manera de prevenirla, comenzando por la infancia.

La oncología médica: una visión integral del paciente con cáncer

por **Manuel González Barón**

*Conferencia pronunciada
el 6 de octubre de 2005*

Forum Deusto

La oncología médica: Una visión integral del paciente con cáncer

Manuel González Barón*

Según las expectativas de la OMS, veinte millones de personas tendrán cáncer en el año 2020, de la cuales un 40-50% fallecerán a pesar de los diferentes tratamientos. Estas personas se enfrentan en algún momento de su evolución con la muerte, con el proceso que la antecede y con la necesidad de una terapéutica paliativa, y demandan una atención centrada en el ser humano, que permita una vida y una muerte digna.

La Oncología Médica es una especialidad fundamentada en la atención del enfermo en su totalidad, y requiere de una interacción continua con el resto de especialidades: radioterapia, radiología, psicología, unidad del dolor, unidad de cuidados paliativos y/o domiciliarios, médicos de atención primaria y personal de enfermería. Su objetivo es el cuidado del enfermo desde el momento del diagnóstico, incluyendo la fase de tratamiento y el seguimiento, hasta su curación, si ésta se produce, o en caso contrario, también durante el periodo terminal. Es de especial competencia suya el manejo de los fármacos antineoplásicos, las complicaciones asociadas a la enfermedad y las complicaciones derivadas de su tratamiento. Además, colabora activamente en el apoyo emocional, social y psicológico de los pacientes y sus familiares.

El cáncer es una enfermedad progresiva, y conforme avanza toma especial relevancia el control sintomático de las secuelas debidas a la enfermedad y a los tratamientos administrados, así como el cuidado

* Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario «La Paz». Director de la Cátedra de Oncología Médica y Medicina Paliativa de la Universidad Autónoma de Madrid.

del enfermo y a la atención a sus familiares. La atención integral al paciente oncológico representa una visión esencial y prioritaria en el tratamiento del cáncer, y debe estar presente desde el mismo momento del diagnóstico y con especial énfasis en las fases avanzadas y terminales. El control de los síntomas es una parcela fundamental de nuestro quehacer, no sólo como una exigencia ética, sino porque supone un claro factor pronóstico en nuestros enfermos. Por ello ahora se le llama a todo ese planteamiento «Cuidados Continuos». Así, la OMS recomienda realizar una intervención conjunta y precoz de los tratamientos oncológicos con «intención curativa» y los tratamientos «sintomáticos y de soporte», haciendo especial hincapié en el control del dolor, la asntenia y el binomio ansiedad-depresión.

Actualmente, el concepto de «paciente terminal» está en desuso, y al enfermo oncológico se le ofrecen desde el primer momento «Cuidados Continuos» que mejoran su calidad de vida, su pronóstico y su supervivencia. En este campo coexisten diferentes actuaciones para lograr un control sintomático adecuado a las necesidades de cada paciente. Los «Tratamientos de Soporte» hacen referencia a aquellos que se integran asistencialmente para la mejora de los síntomas y el apoyo social a los pacientes y sus cuidadores en cualquiera de las fases de la enfermedad, siendo aplicados de forma concomitante con las terapias específicas antineoplásicas. Los «*Cuidados Paliativos*» definen aquellas actuaciones que mejoran la calidad de vida de aquellos pacientes y sus familiares que se enfrentan a problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida a través de la prevención y el alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana con evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos, sociales y espirituales. Por último, los «*cuidados en la etapa final*» son aquellos que tiene lugar cuando la muerte es inminente, con especial atención a los síntomas físicos, psíquicos y necesidades espirituales de los pacientes y sus familiares. Se debe entender cada una de estas etapas de tratamiento como un continuo con posibilidad de vuelta, ya que los pacientes pueden requerir en función de sus diferentes necesidades un tipo u otro de atención.

Los tratamientos oncológicos específicos, como quimioterapia, hormonoterapia, radioterapia, cirugía o terapias biológicas se pueden aplicar tanto con intención curativa como paliativa. La finalidad de los tratamientos curativos es el aumento de la supervivencia, mientras que el objetivo de los tratamientos paliativos es la calidad de vida y evitar los efectos secundarios. En el Servicio de Oncología

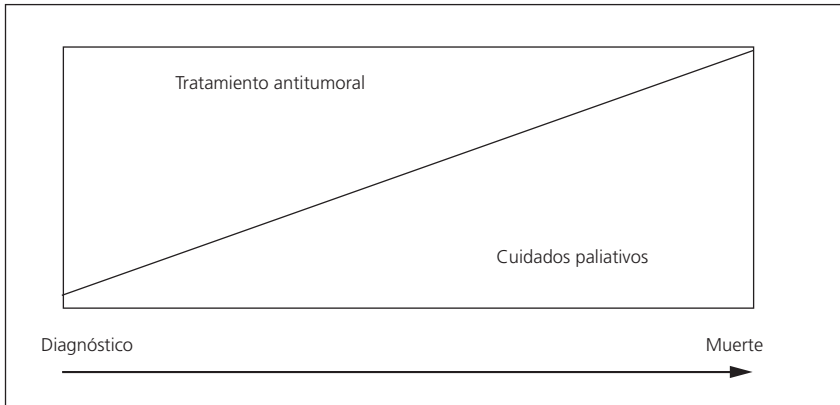


Figura 1

Modelo Integral de Cuidados Paliativos propuesto por la OMS

Médica del Hospital La Paz de Madrid hemos llevado a cabo diferentes estudios que han corroborado un mejor control de los síntomas, una mejoría de la calidad de vida y un aumento de la expectativa de vida con tratamientos quimioterápicos en pacientes con enfermedad avanzada respecto al mejor tratamiento de soporte en pacientes con cáncer de pulmón, de cabeza y cuello, colorrectal, etc. También hemos impulsado el uso de quimioterápicos orales en cánceres de alta prevalencia como son el gástrico, colorrectal, páncreas y pulmón, que suponen terapias más cómodas para el paciente, sin perder eficacia, con menos efectos adversos generalmente y, por tanto, una mayor tolerancia y adhesión al tratamiento. Por otra parte, hemos desarrollado nuevas terapias y protocolos de tratamiento para ancianos, un grupo de población cada vez mayor en nuestra sociedad y que, por sus características y la presencia de enfermedades crónicas, en la mayoría de las ocasiones no puede recibir los tratamientos estándar en tumores tan frecuentes como el cáncer de pulmón o colorrectal.

En los últimos tiempos se han incorporado al campo de la Oncología otros profesionales como biólogos moleculares, bioquímicos, farmacólogos,... cuya implicación es crucial en la denominada oncología traslacional, y que ya está dando sus primeros frutos en la selección individualizada del tratamiento, basado en el conocimiento de la farmacogenómica y proteómica. En nuestro departamento se ha creado una unidad específica de Oncología Molecular (ONCOMOL) desde la

que se han desarrollado distintos trabajos, como estudios de expresión génica para identificar predictores de respuesta a la quimioterapia en cáncer de pulmón, mama, colorrectal... o, dentro de los tratamientos de soporte, para predecir la toxicidad por los opioides en el tratamiento para el dolor, paliar la caquexia y la astenia tumoral o el papel de los agonistas de los receptores de la eritropoyetina en la anemia de los pacientes con cáncer, entre otros.

Nuestro Servicio también ha incitado a la mejora y la investigación en lo referente a los tratamientos sintomáticos. A nivel nacional entre los especialistas es reconocido el «Máster de Cuidados Paliativos y tratamiento de soporte en el paciente con cáncer» organizado y dirigido por nosotros, como la obra «Tratado de Medicina Paliativa y tratamiento de soporte en el paciente con cáncer», y numerosos son los estudios impulsados por nuestro Servicio y Cátedra en los distintos aspectos y complicaciones de los paciente con cáncer, tales como la caquexia tumoral, la astenia, la anemia, el dolor y los cuidados en la agonía. Especial preocupación siempre nos ha generado el dolor, defendiendo el concepto del «dolor total» para definir el desgarró producido por la situación global del paciente oncológico, tanto por aspectos emocionales (ansiedad, temores, proyecto de vida...), aspectos físicos, sociales o económicos, que causan sufrimiento a la persona.

Desde los Servicios de Oncología Médica se deben ofrecer los cuidados de soporte y paliativos como una parte más de su actividad asistencial, además de los tratamientos antineoplásicos específicos. Los Oncólogos Médicos no «abandonan» a aquellos pacientes con cáncer avanzado que ya no se benefician de las terapias antitumorales, sino que a través de un programa continuado paliativo y de soporte acceden de forma progresiva a estos cuidados. Los Servicios de Oncología deben ofrecer una atención domiciliaria de calidad, con apoyo y coordinación ente los especialistas en Oncología Médica y los profesionales que se encargan de la atención domiciliaria. En nuestro Servicio existe una conexión fluida y continua entre los oncólogos y los profesionales paliativistas que atienden en domicilio a nuestros pacientes, y contamos con dos equipos de Cuidados Paliativos y el ESAD (Equipo Sanitario de Asistencia a Domicilio de la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer) en dependencia funcional del Servicio Hospitalario con sesiones clínicas semanales y directrices conjuntas.

En resumen; los oncólogos médicos deben tener unos objetivos claros que contemplen las diferentes fases de la enfermedad, basados en el concepto de «Cuidados Continuos». Los tratamientos curativos

y sintomáticos no son excluyentes entre sí, sino que forman parte de un todo continuo en el control de los pacientes con cáncer, sin desconexión entre uno y otro. El tratamiento debe contemplar la atención integral del paciente teniendo en cuenta los aspectos físicos, emocionales, sociales y espirituales de forma individualizada y el propio paciente debe decidir sobre todas las actuaciones a realizar. El Oncólogo tiene una posición destacada por su elevada responsabilidad, pero es indispensable no olvidar que nuestro eje asistencial es el hombre enfermo y a él debemos adecuar nuestras actitudes asistenciales.

Bibliografía

1. Manuel González Barón. *Oncología Clínica*. McGraw-Hill – Interamericana. 1998.
2. *Manual SEOM de Cuidados Continuos*. Sociedad Española de Oncología Médica. 2004.

De la píldora a la menopausia

por **Santiago Dexeus**

*Conferencia pronunciada
el 27 de octubre de 2005*

Forum Deusto

De la píldora a la menopausia

Santiago Dexeus*

Introducción

Mi condición de médico, y muy especialmente de ginecólogo, me ha permitido comprobar cómo una serie de prejuicios sexistas y actitudes culturalistas francamente machistas, condicionaban y todavía influyen la incorporación de la mujer a la sociedad con los mismos derechos y deberes que el hombre. Las líneas que siguen no pretenden ser un alegato feminista, sino el reflejo de lo vivido en estos casi cincuenta años de ejercicio de la Medicina, dedicados al cuidado de la mujer.

Un pasado que deja huella

Hace bastantes años, recién licenciado en Medicina, ingresé en la Maternidad Provincial de Barcelona para cursar mi especialidad. Aquella Institución, había sido creada para acoger a las mujeres *des-carriadas* que siendo solteras habían quedado embarazadas. Tamaño *pecado* era castigado por la moral del *nacional catolicismo* de muy diversa manera.

Si se trataba de primerizas, podían ingresar a partir de las 24 semanas de gestación, pero si eran reincidentes, se las consideraba unas irreversibles prostitutas, y tan sólo podían acogerse a los cuidados hospitalarios si estaban ya, en trabajo de parto.

* Director de la Cátedra de Investigación en Obstetricia y Ginecología, Institut Universitari Dexeus - Universitat Autònoma de Barcelona.

La trampa era fácil y, con gran desespero de la mayoría de la comunidad religiosa, los residentes contribuíamos al fraude y cualquier gestante que solicitara el ingreso, para nosotros, era una primeriza.

La Maternidad disponía de un pabellón, el azul, de horrible y fría construcción propia de la arquitectura fascistoide de la post-guerra civil; sin embargo su interior estaba bien acondicionado: disponía de habitaciones luminosas de una a dos camas, decentemente amuebladas y con calefacción, salas de parto adecuadas así como de dos buenos quirófanos. En él se atendía a las casadas. Las solteras iban a parar al pabellón Rosa, edificio post modernista de notable interés arquitectónico, pero que se mantenía en pésimas condiciones. Las internadas vivían allí en un régimen casi carcelario. Incomunicadas, con obligatoriedad de prácticas religiosas, diferente alimentación, etc.. Recuerdo el rezo obligatorio del rosario. Éste estaba dirigido por una religiosa, que a medida que iba pasando por las diferentes salas, desaparecía el monótono murmullo de respuesta de la sección precedente para elevarse el tono en la siguiente sala.

Los partos de las solteras solían transcurrir con menor atención médica que los asistidos en el pabellón azul, el de las casadas. Tras un trabajo de parto generalmente exhaustivo, sin respiro para poder reflexionar, la recién parida debía decidir sobre si reconocía o no al hijo. Todas sabían que existían muy pocas posibilidades de que pudieran educar al hijo, ni tan siquiera mantenerlo, pero sometidas durante los meses de internado a la presión psicológica que atendía a un único lema, *reconoce tu pecado y redímete con tu trabajo penitente*, casi todas firmaban el papel del reconocimiento. Del «pecado» ya he hablado, y el cacareado trabajo, merece unas pocas líneas. Consistía en trabajar todos los días de la semana, todas las semanas del mes, gozando de algún que otro permiso concedido arbitrariamente por los superiores. A cambio se les proporcionaba un infecto alojamiento y una espantosa alimentación que no era lo peor, teniendo en cuenta las condiciones de España en aquellos largos años de la post-guerra civil. La celestial redención no era milagrosa y las pocas que permanecían en la Institución se convertían en auténticas esclavas sin posibilidad alguna de reintegrarse a la vida civil. La mayoría desertaban, ya fuere en el momento en que el hijo no necesitaba la leche materna o aprovechando cualquiera de los «permisos» por buena conducta.

Recuperar al hijo, tras haber huido de la Institución no era nada fácil, y supongo que la cantidad de certificados de *buena conducta*, a los que era tan aficionada la burocracia franquista, debían enlentecer el proceso *ad infinitum*.

Ustedes pensarán que el colectivo de madres solteras que recibíamos procedían mayoritariamente de la prostitución. No era así. Un alto porcentaje lo constituían jóvenes campesinas que desertaban de un medio rural arruinado y marchaban a las grandes capitales para contratarse como sirvientas. Eran «carne de cañón» para el señorito desaprensivo e inmoral o para el recluta que venía de su región y le prometía amor eterno o simplemente para el proxeneta que les aseguraba un sueldo extra con el que alimentar a la familia a la que enviaban todo el dinero que eran capaces de ahorrar de sus miserables sueldos. Las más agradecidas, tras la traumática experiencia del embarazo, podían encontrar en la prostitución una salida a sus predestinadas vidas.

Permítanme que les relate la historia de una paciente que es ilustrativa de todo lo anterior. En mi primer año en Maternidad, estando de guardia y con muy poca experiencia, me llamaron para formalizar el ingreso de una gestante primeriza. Se trataba de una bella mujer que acompañada de sus padres deseaba ocultar su embarazo para lo que reclamaba el anonimato, lo cual estaba permitido, anonimato que el progenitor reclamaba con agresiva insistencia. Les propuse un apellido catalán de los más frecuentes a lo que el incómodo padre asintió, no sin antes dirigirme una sarcástica puntualización: «Con lo poco que me gusta todo lo que huele a catalán pero, no importa, puesto que no veré nunca a este hijo de ...». En 1959, no estaba el horno para bollos y me tragué lo que deseaba decirle y lo más educadamente que pude le contesté «como médico catalán le garantizo que su hija va a recibir la mejor atención médica posible para proporcionarle seguridad a ambos». El siniestro personaje dio por terminada la consulta y sin despedirse de su hija, conminó con un imperativo «hala, mujer» a que su esposa abandonara la estancia, orden que fue cumplida sin rechistar, atreviéndose a esbozar un imperceptible beso prácticamente al aire, que la madre dirigió a la hija, que iba a ver por última vez.

La joven, más o menos de mi edad, era estudiante de letras en la Universidad de Salamanca. El novio, de conocida familia, se desentendió del embarazo... el resto ya pueden imaginárselo.

Treinta años después, volví a ver a XX, afecta de un tumor ginecológico que afortunadamente superó. En el curso del tratamiento tuvo necesidad de contarme su vida, que resumo brevemente:

Ella no volvió a su casa paterna, no reconoció al hijo, tuvo que abandonar los estudios, y tras diversos y variados trabajos, entre

ellos la de «animadora» de una conocida sala de fiestas barcelonesa, encontró un buen protector, que la convirtió en su amante (entonces se llamaban «fulanas»), del que heredó una pequeña fortuna, que le permitió montar su propio y lucrativo negocio. Me reconoció que el hijo que tuvo que abandonar y la terrible experiencia vivida, le habían marcado para siempre y que la frialdad y agudeza que fue el detonante para el éxito en sus negocios, lo atribuía a la amargura que nunca la abandonó.

Ustedes se preguntarán, ¿a qué viene esta historia?, y si la he relatado es porque las múltiples experiencias que viví en la Maternidad Provincial de Barcelona marcaron mi vida. La lucha universitaria por la libertad y la democracia eran hechos de un pasado estudiantil mucho menos comprometido que la injusticia y discriminación social que padecía la mujer que era algo tan tangible y cotidiano en mi trabajo profesional que exigía un inmediato compromiso, so pena de constituirse en cómplice de tamaña injusticia social.

La píldora en la España franquista

Hace unos meses un conocido científico hizo unas declaraciones en las que equiparaba la píldora anticonceptiva con el Viagra y las etiquetaba como las *píldoras de la felicidad*. No puedo estar más en desacuerdo en equiparar la píldora anticonceptiva y por extensión cualquier método anticonceptivo con el Viagra. La primera permite a la mujer disfrutar de su vida sexual sin temor a un embarazo deseado, mientras que la segunda (y similares) activan una función, la eréctil, que el paso de los años o las enfermedades, han anulado o disminuido notablemente impidiendo la penetración.

Durante mi formación en el extranjero en el año 1962, y concretamente en Inglaterra, pude comprobar que la consulta de Planificación Familiar tenía tanto o más peso social que la de diagnóstico precoz del cáncer. Motivado por mi experiencia en la Maternidad Provincial de Barcelona, y por la angustia mensual en la que vivían las mujeres que no deseaban tener hijos, sin proponérmelo me convertí en un pionero de la contracepción en nuestro país.

La historia de la anticoncepción en España tiene un duro pasado, que se inscribe como una de las tantas luchas que tuvimos que librar durante la dictadura para obtener un mínimo de libertad.

En mi historia personal, puedo vanagloriarme de haber sido sancionado con la expulsión del laboratorio donde trabajaba preparando mi tesis doctoral por haberme atrevido a dar una conferencia sobre anticoncepción en la Facultad de Medicina de Barcelona a médicos y estudiantes de Medicina. Estoy hablando de 1964, la España del «600» y del turismo y los bikinis... Este incipiente aperturismo, no debía aplicarse a la mujer española, sino a las turistas que nos visitaban y cuya moral era más que dudosa, para muchos sectores de la sociedad y de la mayoría de los medios de comunicación fieles a la moral franquista. De forma parecida debía pensar el Excmo. Sr. Decano de la Facultad quien hubiera deseado llevarme a los tribunales, pero el juez consultado desaconsejó tal diligencia por considerar que la Universidad debe aceptar la libre expresión de sus miembros, cuando ésta se limita al recinto Académico.

Hasta 1978 no se aceptó, *oficialmente* la consulta anticonceptiva; sin embargo en España, la natalidad era y es una de las más bajas del mundo. Por lo tanto, era evidente que los ciudadanos/as españoles controlaban eficazmente su capacidad reproductiva, a pesar de las trabas oficiales, aunque se conseguía con medios mucho más primitivos y con menor información de la que disponían en otros países.

Entre mis pacientes progresistas era frecuente la petición de un diafragma, que se obtenía de forma rocambolesca, enviando el equivalente a 1,50 euros a Inglaterra y por correo postal, se recibía el diafragma y dos tubos de pomada espermicida.

En muchas ocasiones el diafragma no servía para el uso que le correspondía y vegetaba en el bolso de su propietaria como símbolo de una libertad de elección, por la que su propietaria luchaba.

Miles de mujeres españolas tuvieron que sufrir gestos de desaprobación, miradas de desprecio, por parte de farmacéuticos que se negaban a dispensar la píldora, que obviamente habían catalogado de abortiva, sin fundamento científico alguno. Recetábamos los anticonceptivos orales, como reguladores del ciclo menstrual y como siempre en este juego de doble moral, las más perjudicadas fueron aquellas mujeres que no podían recurrir a un médico privado que fuera complaciente con su problema, puesto que éste no se contempló entre las prestaciones de la Seguridad Social, hasta 1978, como he dicho anteriormente.

La situación podía perjudicar también al hombre, si su entendimiento con su pareja era verdadero, pero en no pocas ocasiones el hombre utilizaba su poder procreativo para perpetuar una situación de dominación sobre la mujer.

Pocos meses antes del fallecimiento del Dictador, me consultó una madre de 35 años con 5 hijos, «pubilla» (que en Catalunya significa ser la heredera de un importante patrimonio familiar rural). Su matrimonio con un alcohólico, holgazán y violento se convirtió en un auténtico infierno. El marido que veía en los sucesivos embarazos, la forma de retener a su esposa que era su única base económica, la sometía a todas las vejaciones sexuales posibles, auténticas violaciones y maltratos físicos. La pobre mujer, consciente de la inutilidad de la denuncia, o del intento de separación en un medio rural, consideró que la única solución era su esterilización para intentar recomponer su vida sin la responsabilidad de embarazos no deseados. En aquellas épocas fuimos los primeros en practicar las ligaduras tubáricas por vía laparoscópica. La ley las equiparaba a un «homicidio», indirecto, pero nosotros inventamos el término de oclusión, tubárica reversible, con lo cual dábamos a entender que no era una *mutilación* definitiva, intentando soslayar la ley entonces vigente. Procedimos a la ligadura tubárica, pero el marido no dudó en denunciarme. Afortunadamente el juez que tramitó la demanda, la desestimó, no sólo por sus ideas aceptablemente liberales sino por la presión del personal femenino del juzgado que amenazó con un plante si se tramitaba la vergonzosa denuncia.

Me parecería una perogrullada discutir la enorme trascendencia social de la anticoncepción oral que permitió a la mujer disfrutar de una sexualidad independiente de la reproducción. Imaginemos lo que ocurriría en la actualidad, en las que las parejas jóvenes dedican el 50% de sus sueldos para pagar la vivienda, si no fueran capaces de limitar el tamaño de la familia, en relación, entre otros factores, con su economía.

Sin embargo, la historia de la anticoncepción hormonal oral tiene un comienzo muy poco feminista. En 1953 dos médicos norteamericanos, Pincus y Chang, administraron un compuesto de estrógenos y progesterona a mujeres portorriqueñas, que hicieron de cobayas, comprobando su efectividad como anticonceptivo. Teniendo en cuenta la enorme trascendencia social del descubrimiento de Pincus y Chang, éstos hubieran alcanzado grandes honores si no fuera por lo poco ética que fue su investigación.

De la píldora primitivamente comercializada a las de hoy, sólo tienen en común el efecto hormonal, pero las dosis y los productos empleados se han simplificado y reducido de tal forma que los efectos secundarios se han suprimido casi totalmente.

Cuando en 1978 se despenalizó la anticoncepción, alguna de cuyas prestaciones como la esterilización masculina o femenina eran consideradas como homicidios indirectos, tuvimos que someternos a un auténtico bombardeo mediático, defendiendo la inocuidad y la necesidad de la planificación familiar y del control de natalidad. Algo más de un año después, se despenalizó el aborto en los tres supuestos conocidos y sorprendentemente la repercusión mediática y social fue mucho menor. Atribuyo este hecho, a la progresiva madurez democrática del pueblo español, que conoce sus deberes y prerrogativas como ciudadano de un país democrático y plural.

Pero si hemos conseguido que la anticoncepción esté al alcance de todos, debemos reconocer que por deformación culturalista, tanto en el seno de la pareja como fuera de él, la responsabilidad anticonceptiva, injustamente recae primordialmente en la mujer, como si sabedores, los hombres, que el fardo de un embarazo no deseado lo sufre ella, con esta egoísta seguridad, nos inhibimos de una responsabilidad que debería estar compartida.

El panorama actualmente no es afortunadamente el mismo, pero la demanda creciente de la *píldora del día después*, y el alto e incontrolable número de abortos «legales» es un reflejo de varios problemas que nuestra sociedad no tiene resueltos y en los que la mujer acaba siendo la perdedora.

El embarazo

A una joven madre, Eufane MacAyane de Edimburgo, la enterraron viva en 1591, porque durante el difícil alumbramiento de unos gemelos había pedido que le aliviaran su dolor. El bíblico *parirás con dolor*, fue el argumento esgrimido para tan cruel sentencia. James Simpson, profesor de Obstetricia del mismo Edimburgo, unos tres siglos más tarde preconizó el uso de la anestesia en el parto. Como era de temer la Iglesia Calvinista escocesa arremetió contra él, que supo defenderse esgrimiendo otro versículo de la Biblia: Génesis 2,21: «*Hizo pues Yavé Dios caer sobre el hombre un sueño profundo, y dormido, tomó una de sus costillas, cerrando en su lugar con carne*». Excelente descripción de un rudimentario «transplante», pero obviamente realizado con anestesia.

No puedo asegurar que esta defensa bíblica de la anestesia salvara a Simpson, pero seguramente, el hecho de ser el tocólogo de la Reina

Victoria y de haberle aliviado su parto con éter, contribuyó a que no fuera públicamente defenestrado por los poderes fácticos de aquella época.

Debo remitirme a mis propias vivencias, pues siendo niño recuerdo los sinsabores que mi padre, obstetra de reconocido prestigio, tuvo que padecer por suministrar anestesia a las parturientas, hasta el punto de ser denostado públicamente por uno de aquellos apocalípticos predicadores, que hicieron de la religión un medio al servicio de la política, a través de sus púlpitos.

En el reaccionarismo y la ignorancia, encuentran los embaucadores un terreno abonado para sus intereses.

Del concepto culturalista del parirás con dolor nacen una serie de corrientes que pretenden «humanizar» el parto, haciéndolo más natural, como si el dolor fuera un atributo fisiológico de la naturaleza humana. No olvidemos que nuestros lejanos antepasados caminaban sobre cuatro miembros y antes de llegar al hombre erecto transcurrieron unos miles de años en que todavía nos apoyábamos sobre las manos. Las fémias de la prehistoria tenían una pelvis diferente y su posición horizontalizada favorecía el parto de la misma forma que paren sin dificultad alguna la mayoría de los mamíferos.

La actual analgesia, especialmente la locorregional, ha acertado el parto, permitiendo a la madre ser actora, no dramática, de este momento trascendente en su vida.

Recuerdo los gritos desgarradores de las parturientas de la Maternidad, a quienes no podíamos anestesiar por carecer de medios (personal especializado) y la tranquilidad con la que se asiste actualmente a los partos, hacen que se convierta en un acto para vivirlo con confianza y sin temor. Sin embargo, la gestante se halla frecuentemente bombardeada por noticias que, carentes de cualquier tipo de análisis científico, proponen métodos diversos a veces realmente surrealistas, que «garantizan» una parturición excepcional a la vez que un hijo especialmente dotado.

Es bien cierto que la preparación psico-física al parto de la pareja, no sólo de la madre, podrá reducir e incluso eliminar la anestesia, en algunos casos concretos, pero en la inmensa mayoría de las mujeres no suele darse el control absoluto del dolor y deben tener derecho a la anestesia.

Todas las demás teorías sobre formas de parir, desde el parto en el agua a con música y un largo etc., son simples teorías, basadas en

opiniones y no en hechos científicos generalmente emitidas por iluminados, que se benefician del interés que tiene la prensa sensacionalista en publicar este tipo de reportajes suministrándoles una publicidad gratuita.

Me permito aventurar que si el hombre pariera y se hubiera apuntado a alguno de estos métodos empíricos para parir, con un resultado negativo, inmediatamente se hubiera organizado una campaña de desprestigio que hubiera enterrado al «innovador»... pero la mujer en las mismas condiciones, lo máximo que obtendrá, después de haber sido estafada, será un benévolo «lo que llegan a hacer las mujeres.....»

Siendo la gestación un episodio exclusivamente ligado a la naturaleza femenina, la mujer sigue ignorante de muchísimos aspectos del embarazo y parto.

Toda gestante debería ser informada de todas las peculiaridades fisiológicas y de la más frecuente patología gestacional, para que pudiera tomar decisiones y actitudes que son muy personales: Diagnóstico prenatal, exámenes ecográficos, preparación al parto, el puerperio, la lactancia. Pocas madres son debidamente informadas de los beneficios de la recuperación física de la musculatura del suelo pélvico, tras el parto.

Unos simples ejercicios rehabilitadores pueden evitar futuras y graves incontinencias de orina.

En un cierto número de casos, se presenta la denominada *depresión post parto*, que ha llevado al suicidio a no pocas mujeres y sin embargo no se informa de este trastorno psíquico pasajero, a pesar de sus posibles graves consecuencias.

Es decir, ¿cómo es posible que un hecho tan frecuente y tan fisiológico como es el parir, sea tan poco conocido por sus principales implicadas, las madres? Muy sencillo, porque la medicina es mucho menos informativa con las mujeres que con los hombres.

Otro hecho que siempre me ha sorprendido, pues es considerado como una victoria social, es la ampliación del permiso maternal.

Cualquier mujer comprometida con el mundo laboral sabe que la maternidad suele representar un paso atrás en su carrera profesional.

Tampoco me parece lógico que se considere un gran éxito social el que la madre pueda disfrutar de un permiso laboral por Maternidad y no tenga la opción de canjearlo por la ayuda de una asistente especia-

lizada que se ocupe del recién nacido, y el descargarla de sus labores de madre le permitiera recuperar inmediatamente, su ritmo laboral habitual. ¿Por qué creen que las empresas eligen preferentemente varones?... pues para evitar la larga discontinuidad que se establece con los permisos maternales. Opciones más novedosas, como la de permitir que el cónyuge masculino se beneficie del permiso maternal (en las circunstancias en que su trabajo permitiera una mayor flexibilidad horaria que el de ella o simplemente fuera menos renditivo o de menor responsabilidad), no están contempladas y culturalmente poco o nada aceptadas.

El Institut Catalá de la Dona (Mujer) ha publicado unas cifras verdaderamente elocuentes sobre la situación real de la mujer en la empresa.

La plantilla de las empresas la constituyen un 76 % los hombres y sólo el 24% las mujeres. Además las mujeres están muy poco representadas en los cargos de mando y dirección. En líneas generales las tareas de producción se masculinizan y las de administración y relación con los clientes se feminizan. Un 40% de las mujeres no se acogen al permiso *postparto* y un 17% de las embarazadas suspendió el contrato laboral durante la gestación.

Las embarazadas y las mujeres que se incorporan al trabajo después del parto son un colectivo de riesgo de acoso laboral o *mobbing*.

La situación de la mujer *en el mundo laboral*, del que acabo de hacer mención con respecto al embarazo, es sujeto que debe movernos a reflexión.

Los indicadores sociales indican que en veinte años se ha pasado de una tasa de actividad femenina del 32% en la década de los 80, a un 55% en los primeros años del 2000. Quizá este hecho justifique la baja natalidad de España, que ha disminuido a un preocupante 1,3%.

La dualidad que comporta el mantener un doble horario, el laboral y el del hogar, tiene que haber influido en la decisión de tener hijos en las actuales posibles madres.

Las responsabilidades laborales ocupan un lugar cada vez más importante, invadiendo el terreno que antes ocupaban la afectividad, el sexo o la familia. (1). Las parejas de doble ingreso, que representan el 70% de las familias españolas, se hallan sometidas a una constante tensión entre los intereses laborales y los de orden privado. En un estudio realizado por el IESE sobre 5.000 hogares catalanes, en los que am-

bos cónyuges trabajan fuera de casa, la incompatibilidad de horarios, es percibida como la principal causa de conflicto.

Según los datos de las empresas no hay diferencia salarial entre sexos, pero según las encuestas a trabajadores la media salarial es de 1.091 euros/mes para los hombres frente a 936 para las mujeres.

El Gobierno actual de la Generalitat se ha propuesto lograr un cambio de mentalidad en la perspectiva sexista que permita a las mujeres la plena participación social, familiar y laboral y no ser simples proveedoras de *servicios de asistencia*, trabajo social no cuantificable que actualmente ocupa al 90% de la población femenina activa. La secretaria de la Consellería de Bienestar y Familia de la Generalitat de Catalunya ha propuesto la creación de un *agente de conciliación de la vida laboral y familiar* dentro de las instituciones y de las empresas «capaz de incorporar la perspectiva de género». También se pretende crear espacios multifuncionales cerca de los lugares de trabajo que aúnen equipamiento escolar y de ocio para reducir así el tiempo de desplazamiento. (*La Vanguardia*, 10 noviembre de 2004).

Se ha denunciado repetidamente, que ante una oferta de trabajo tiene siempre más posibilidades de obtenerlo el hombre que la mujer.

Afortunadamente se está lentamente imponiendo la idea de *salario mental* definido como calidad de vida privada que se obtiene junto al salario, es decir no sólo se valora la retribución, sino también la posibilidad de seguir prosperando y aprendiendo en el ejercicio de la actividad laboral y la conciliación de trabajo, familia y vida personal.

Es un hecho conocido que muchas mujeres rechazan la posibilidad de promoción a puestos de mayor responsabilidad en la empresa porque coincide en el tiempo con una mayor dedicación al cuidado de los hijos o a veces de los padres ancianos.

Las empresas que apliquen flexibilización de horarios laborales que permitan la compatibilidad de intereses de la mujer junto con un cambio cultural que incorpore al hombre en la responsabilidad y trabajo del hogar y de la familia, facilitarán la igualdad del hombre y de la mujer ante la carrera profesional.

La menopausia

El tema de la menopausia está siendo tratado de forma exhaustiva en todos los medios de comunicación. Si la cantidad de información

generada es importante, no podemos decir lo mismo de la calidad de la misma. Aquélla suele ser tendenciosa y supeditada a intereses ajenos a la medicina y, por lo tanto, sin el objetivo primordial que debería ser la información veraz sobre salud femenina.

A pesar de tanta publicidad sobre todo lo que genera la lucha contra el envejecimiento, llama la atención el notable desconocimiento sobre la fisiología de la menopausia por parte de las más interesadas, las propias mujeres.

Hace unos pocos años, en una encuesta efectuada en tres países de la UE (Bélgica, Holanda y Luxemburgo), sólo el 30% de las mujeres encuestadas respondían satisfactoriamente a la pregunta ¿qué es la menopausia?

Es difícil hacer comprender que sólo puede hablarse de menopausia cuando falla la actividad de los ovarios. Cuando sentamos la indicación de una histerectomía (extirpación del útero) pero conservando los ovarios, a las pacientes les cuesta entender que la desaparición de la regla que obviamente comporta la extirpación del útero, no sea sinónimo de menopausia.

Esta confusión, ha estado fomentada por la escasa información que las mujeres reciben por parte de sus médicos. Ante la obligada pregunta que debe hacerse al redactar una historia clínica de una paciente operada por algún proceso ginecológico, es frecuente que todavía se escuchen respuestas tan poco afortunadas como «*me vaciaron*». Tantas veces como las he oído me he preguntado si algún hombre se contentaría si su cirujano después de haberle intervenido le diera como única explicación que le había vaciado.

Muchas histerectomías iban acompañadas de la extirpación de ambos ovarios, sin que este complemento de la intervención principal fuera adecuadamente informado y aceptado por la paciente, quien tras el acto quirúrgico, no sólo se quedaba sin menstruar (si la intervención fue practicada antes de la menopausia) sino que además iniciaba un cuadro típicamente menopáusico por la extirpación de los ovarios, hecho que la propia enferma desconocía.

Es lógico que se creara una gran confusión, pero ésta derivaba de la nula información que las mujeres tenían sobre su fisiología, alimentada por la actitud de ciertos médicos. Desgraciadamente, la mayor parte de la literatura que se publica sobre el climaterio femenino tiene escaso

o nulo fundamento científico y está primordialmente alimentada por razones mercantilistas.

Del *Women for ever* (mujeres para siempre), título de un famoso libro que fomentó el uso de la *terapéutica hormonal sustitutiva* (THS), hemos pasado al *jóvenes para siempre*, slogan atractivo pero totalmente inalcanzable.

De la THS se ha abusado, especialmente en países como los USA, en los que la influencia de los medios de comunicación, incluso en el terreno de la Medicina, es enorme. A medida que se progresaba en el conocimiento de sus beneficios y de sus riesgos, se han podido delimitar sus precisas indicaciones, huyendo de la banalización de las prescripciones.

La prensa sensacionalista se ha hecho eco de los posibles riesgos de la THS, basándose en dos famosos trabajos, cuya validez científica ha sido cuestionada por defectos en la recolección de los datos y en la heterogeneidad del colectivo femenino motivo de los estudios.

No deja de inquietarnos que las campañas en contra de la THS, suelen dar paso a una importante publicidad de una serie de productos de dudosa eficacia, homeopáticos, «naturales», etc., que se venden sin receta y que están alimentando una emergente industria que podríamos definir como de la «eterna juventud».

Junto a los productos vendibles como fármacos, la interminable lista de cremas, lociones, técnicas de rejuvenecimiento que van desde los inocuos baños con los más variados y exóticos productos a ciertas inútiles intervenciones de cirugía estética, no tan inocuas y que como efecto secundario menor, dan lugar a la dependencia con el bisturí.

¿Qué hay detrás de tanta parafernalia? En primer lugar una industria que se basa, en la mayoría de los casos, en puro empirismo y que suele satisfacer transitoriamente a quien recurre a ella, porque le ofrece unas soluciones que el espejo le exige.

La propia prensa norteamericana ha reaccionado recientemente, advirtiendo de los intereses espúreos que han fomentado la necesidad de desprestigiar la THS. (2)

Pero en este culto a la belleza y canto a la eterna juventud, la mujer sigue estando discriminada. El hombre que envejece tiene muchos más recursos sociales para sentirse arropado. Las primeras canas, suelen ser un toque de distinción, e incluso la calvicie puede darle cierto

aire atractivo. Para la mujer que experimenta los primeros signos del envejecimiento, sólo le queda recurrir al teñido del pelo con la máxima celeridad posible.....y a tantas cosas más.

Es cierto que la sociedad actual se rige por valores diferentes a los que aprendimos muchos de nosotros y por los que hemos luchado, pero aun asumiendo que debemos aceptar un nuevo orden taxonómico, las mujeres siguen estando discriminadas en nuestra sociedad actual, cuando se trata de la belleza corporal o el mantenimiento de la juventud.

También la sexualidad en el seno de la pareja sufre una evolución que puede ser diferente en uno u otro sexo.

La pareja monogámica que envejece manteniendo el respeto y el amor, suele adaptarse bien a las diferencias de género que irán surgiendo a lo largo de su vida conyugal. De la relación sexual basada en la penetración, al disminuir la potencia del varón con los años o las enfermedades, se pasará a gestos sexuales diferentes y suficientemente gratificadores como lo fueron en la juventud. El hombre que ha estado atento al placer de su compañera sexual, estará mucho más preparado para esta nueva mecánica sexual, que aquel cuya única satisfacción era la propia.

La aparición de medicamentos capaces de proporcionar una buena erección circunstancial, pueden representar fármacos «de felicidad» como los bautizó un conocido psiquiatra.

Me parece que debemos ser algo más críticos con el juicio que merecen estos nuevos fármacos. Cuando se administran a pacientes afectos de cualquier patología que repercuta negativamente sobre su potencia, deben ser considerados como cualquier otro medicamento, de justificada prescripción.

Cuando el varón recurre a ellos para afirmar su hombría, el escenario suele ser muy diferente al de una enfermedad cualquiera.

Frecuentemente un marido preocupado por su progresiva impotencia, a edades que superan los 60 años, se administra la píldora «de la felicidad», sin tener en cuenta la opinión de su mujer. Para ésta, si está en la postmenopausia, la sexualidad de la que antes hablé suele ser suficiente y el retorno a una mecánica de intensa penetración puede representarle desagrado o incluso dolor. No pocos cónyuges envalentonados por la píldora «priapica» buscarán fuera de casa lo que consideran su derecho y que antes del fármaco no se hubieran ni atrevido a mencionar.

Otros, los que siempre «han pisado fuerte», ven en la píldora de la erección la manera de seguir consumiendo sexo en el mercado más atractivo, que como todos sabemos es la forma más antigua de comercialización del cuerpo femenino.

Según recientes estimaciones (3), el mercado del sexo mueve en España entre 12.000 y 18.000 euros. No voy a profundizar aquí en todos los factores que subyacen en la prostitución, ni tampoco en las medidas más que cuestionables que se proponen y que no suelen incidir en las bases del problema, pero sí quisiera denunciar algunas de las situaciones realmente espantosas de determinados aspectos de la prostitución. Me refiero al tráfico de niñas denunciado por Anuradha Koirala en una reciente entrevista (4). Esta licenciada en Letras, que fue ministra de Bienestar Social en Nepal, ha fundado una asociación «Maiti Nepal», que rescata a niñas que son secuestradas para dedicarlas a la prostitución. La entrevista de Koirala contiene datos dantescos. Cada año cerca de un millón de mujeres son introducidas en el mercado sexual, la mayoría analfabetas raptadas o engañadas por los proxenetes.

En los burdeles son forzadas a mantener relaciones sexuales con unos veinte hombres al día. Los indios creen que teniendo relaciones sexuales con una niña se van a curar de sus enfermedades. En el tráfico de niñas las edades mejor pagadas están entre los 6 y los 11 años ¡!!!. Tras unos pocos años de esclavitud sexual, el 80% han contraído el sida y son abandonadas a su suerte.

Parece imposible que esta situación pueda darse en cualquier tipo de civilización y todavía más sorprendente que las tímidas redadas que se efectúan en algunos países asiáticos, los proxenetes se zafen de ellas escondiendo a las más jóvenes en agujeros practicados en las paredes de los prostíbulos.

A modo de conclusión

Es posible que la exposición de etapas tan diversas de la vida de la mujer, desde los años de necesidades anticonceptivas al climaterio, hayan constituido una visión excesivamente amplia, que me haya impedido profundizar en la discriminación social, laboral y sexual que la mujer sigue padeciendo, incluso en las sociedades avanzadas.

Muy probablemente, mis argumentos serían anacrónicos en determinados círculos en los que la integración de la mujer es una realidad.

Pero he basado mis juicios en mi experiencia ginecológica, de muchos años, y puedo asegurarles que no pasa día en que compruebe, asombrado, cómo la discriminación de la mujer, más o menos críptica, se da a todas las edades, en todas las clases sociales y en los más dispares oficios y profesiones.

Nuestro propio lenguaje oral y escrito está plagado de sexismo, como señaló recientemente la filóloga Eulalia Lledó (5), que advierte «que el principio de economía de la lengua no justifica menospreciar un colectivo mayoritario». Cita frases aparecidas en la prensa tales como las escritas con motivo de una boda muy sonada. «Había pocos invitados dentro, pero fuera muchos mirones y mironas..» o bien se habla de *mujer escritora* y no simplemente escritora como se hace con el escritor... o lo que se puede leer en el diccionario del Institut de Estudis Catalans: Adulter-a = una dona adúltera. Un home adúlter...

En síntesis, podemos aceptar que la discriminación de la mujer va retrocediendo en nuestra sociedad occidental y del bienestar, pero todavía queda un largo camino que recorrer, sembrado de obstáculos, a veces irreconocibles, pues somos víctimas de unas deformaciones culturalistas que nos confunden.

La situación de la mujer en el Mundo en vías de desarrollo es poco menos que lamentable, y de ello podemos dar constancia los propios ginecólogos cuando comparamos las cifras de mortalidad de ciertas patologías o el grado de atención sanitaria que reciben las mujeres.

Para quienes tengan un mínimo de preocupación social, la lucha por la igualdad de la mujer es todavía una asignatura pendiente.

Bibliografía

1. Chincilla N. y Mecati I. *La Vanguardia*, 4 de Sept. 2005.
2. Parker-Pope T. *The Wall Street Journal*, 11 Oct. 2005.
3. Prieto J. *El País*, 27 Sep. 2005.
4. Koirala A. *La Vanguardia*, 7 Oct. 2005.
5. Lledó E. *La Vanguardia*, Sept. 2005

Intervenciones en el genoma humano: ¿terapia o eugenesia?

por **Carlos M.^a Romeo Casabona**

*Conferencia pronunciada
el 8 de noviembre de 2005*

Forum Deusto

Intervenciones en el genoma humano: ¿terapia o eugenesia?

Carlos María Romeo Casabona*

1. Los hechos

La posibilidad de tratar algunas enfermedades actuando directamente sobre los genes del paciente ha dado lugar a numerosas investigaciones desde hace ya casi dos décadas. Sus resultados han sido por el momento poco definitivos, y tras algún momento de pesimismo, los investigadores prosiguen con sus trabajos, siendo ahora tal vez más conscientes de que conseguir avanzar en este sector ni es una tarea fácil, ni sus esperados logros estarán disponibles a corto plazo, pero mantienen la idea de que será una gran conquista científica. En efecto, por el momento los hitos en esta línea empezaron con un indiscutible éxito (caso Ashanti De Silva, en 1990, síndrome de inmunodeficiencia severa combinada), pero contaron también con un notorio y mortal fracaso (caso Jesse Glesinger, en 1999, enfermedad hepática crónica). Respecto a otras experiencias posteriores parece menos sencillo determinar si hubo éxito o fracaso (caso del Hospital Necker de París, de nuevo el síndrome de inmunodeficiencia severa combinada).

Los ejemplos acabados de citar se refieren a una de las formas de intervención en el genoma humano, mediante el uso de técnicas diversas de ingeniería genética, que se conoce como terapia génica. Sin embargo, ni todo tratamiento genético de una enfermedad vinculada a los genes del paciente se vale de la ingeniería genética, ni toda intervención en los genes de una persona ha de perseguir necesariamente tratar una enfermedad para curarla o para prevenir su aparición. En

* Catedrático de Derecho Penal. Director, Cátedra Inertuniversitaria Fundación BBVA – Diputación Foral de Bizkaia de Derecho y Genoma Humano, Universidad de Deusto y Universidad del País Vasco/EHU, Bilbao

efecto, algunas intervenciones en el genoma humano (el conjunto de los genes) podrían ir más allá y perseguir erradicar algunas enfermedades graves propias de nuestra especie que carecen de curación en la actualidad, al menos en todos los casos, como podría ser el cáncer, algunas enfermedades cardiovasculares y el sida, por poner ejemplos de enfermedades de muy diversos origen y naturaleza. Pero todavía podría irse más allá, aunque lo planteemos ahora como mera hipótesis de reflexión: podría recurrirse a estas nuevas posibilidades que están siendo objeto de investigación por los científicos con el fin de promocionar o incrementar ciertas características del ser humano de forma que las generaciones humanas futuras estuvieran más adaptadas a su entorno ambiental, estando biológicamente más resistentes a ciertos entornos más hostiles, como, p. ej, a las bajas temperaturas. Y más lejos todavía, podría pensarse en seleccionar o introducir determinadas características por deseo de los padres de sus futuros hijos o por decisión del propio Estado. La eugenesia surge entonces como otra derivación de estas técnicas genéticas. Quizá esto último nos mueva en el terreno de la ciencia ficción, a la vista del todavía escaso desarrollo de las técnicas que podrían hacerlo posible, pero no debería descartarse como un futurible. En todo caso, debemos evitar incurrir en ética ficción o en derecho ficción.

2. Las técnicas utilizadas

Los científicos han venido recurriendo a diversos procedimientos para conseguir que un gen se exprese correctamente: la adición, modificación, sustitución o supresión de genes; pero, por el momento, las intervenciones se realizan introduciendo en el organismo del paciente células genéticamente manipuladas con el fin de que reemplacen la función de las defectuosas o, en su caso, desarrollen las características que se pretende que posea el nuevo ser humano. Por este motivo se suele utilizar la expresión de transferencia de genes, recordando así y en cierto modo, a la técnica de los trasplantes de órganos y de tejidos, sin perjuicio de que en el caso de la transferencia de genes nos movamos a nivel microscópico.

De todos modos, uno de los problemas principales es cómo hacer llegar esos genes «sanos» al lugar del cuerpo que corresponde, es decir, en el que tiene que activarse (expresarse) para producir las proteínas que el organismo del paciente ya no es capaz de generar, por un lado, evitando, al mismo tiempo, que se expresen en otros lugares

del organismo inadecuados, pues podrían derivarse otros problemas, tal vez todavía más graves. Para conseguir este objetivo se ideó un procedimiento muy ingenioso: se ha venido recurriendo a determinados transportadores (vectores) «naturales». En concreto, se han utilizado adenovirus, retrovirus y liposomas, pero se ha pensado también valerse de las nanotecnologías para obtener otros vehículos más eficaces y de menor riesgo.

Para la preparación de los genes sanos se recurre a las técnicas llamadas *ex vivo* e *in vitro* (transferencia de genes).

3. Aspectos éticos y jurídicos implicados

A nadie se le escapa que las intervenciones en los genes humanos, incluso si están preordenadas estrictamente al tratamiento de enfermedades graves incurables por otros procedimientos, constituyen un marco adecuado para la reflexión ética y jurídica e, incluso, si se apura, hasta para la reflexión filosófica sobre aspectos que penetran en lo más profundo de la esencia del ser humano. De esto último sólo apuntaré a qué quiero referirme, pues entrar en ello exigiría una exposición con otro armazón y otro enfoque, cierto que muy sugestivo.

Mencionados de forma meramente enunciativa, los aspectos éticos, jurídicos y filosóficos que planean de forma constante sobre las intervenciones genéticas son, sin orden de prelación alguno, los siguientes:

a) *Cuestiones de seguridad*

Tanto la seguridad del propio paciente, como de otras personas, por los efectos que a corto y a medio plazo pueden desarrollarse como consecuencia de la aplicación de estas técnicas: que los vectores puedan producir daños en el paciente (desarrollo de cáncer y tumores, afectación a otros genes sanos, etc.) o a la sociedad (p. ej., que esos vectores inofensivos muten y se conviertan en patógenos transmisibles a otras personas muy agresivos). ¿Deberíamos aplicar aquí el llamado principio de precaución?

b) *Los derechos de las personas*

En primer lugar, los derechos del enfermo, el cual puede ser sometido a los ensayos clínicos correspondientes respecto a una nueva técnica

ca de terapia génica, de forma que no sea sometido a mayores riesgos que los beneficios que podría reportarle. Los derechos que pueden verse afectados, tienen en algunos casos el rango de derechos fundamentales en nuestra Constitución, pudiendo verse afectada incluso la dignidad de la persona. Sobre los ensayos clínicos en general contamos con una amplia normativa que, indudablemente, sería aplicable a nuestro caso, sin perjuicio de lo que se indica más abajo.

Pero no debe olvidarse que este mismo rango constitucional superior tiene el derecho a la investigación científica, que ampara a la comunidad científica, como no podía ser de otro modo, en tan importante actividad, la cual aporta tantos beneficios sociales.

Sin embargo, es cierto que este último derecho encuentra sus límites en los derechos fundamentales de las demás personas, como asimismo reconoce la Constitución. En relación con esto también se pronuncia en el mismo sentido, y tampoco aquí podría ser de otro modo, el Convenio del Consejo de Europa sobre derechos humanos y biomedicina (Convenio de Oviedo), al proclamar que «el interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia» (art. 2.º). De modo semejante se pronuncia la Directiva 2005/28/CE, sobre las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano (art. 2.1), donde, por lo demás, se otorga la condición de medicamento a los productos destinados a la terapia celular y a la terapia génica, entre otros.

En resumen, por muy importantes que sean los objetivos que se persigan con determinado ensayo clínico, los derechos del individuo (no se olvide, a la vida, a la integridad física y moral, a la libertad ambulatoria) no pueden quedar subordinados a los intereses de la ciencia, incluso aunque el resultado esperado constituyera un gran avance para la humanidad.

c) *Los límites: ¿Debe haber algún límite?*

Brevemente expuesto, pues a ello volveré específicamente más adelante: ¿debe haber algún límite y en el caso de que la respuesta sea afirmativa, dónde fijarlo? Es decir, hay un recorrido posible, al menos teórico, pues en gran parte depende del avance y del dominio de las diversas técnicas puestas al servicio de la terapia génica, que va precisamente desde ésta, pasando por las intervenciones de mejora o perfectivas hasta llegar a la selección de caracteres deseables (eugenesia), y de nuevo otra pregunta: ¿por quién en este último caso?

Este interrogante nos confronta con otro dilema de largo alcance y más bien filosófico, pero cuya respuesta tiene repercusiones éticas y podría tenerlas también jurídicas: ¿Cuál es el punto de inflexión entre lo normal y lo patológico? Si nos dirigimos a los extremos de este *continuum* no nos debería ser difícil encontrar las diferencias y marcar entonces los límites: sería fácil identificar al menos lo patológico, la enfermedad grave y tal vez la menos grave. ¿Pero qué es lo normal? ¿Cuál es el patrón para fijar lo que es normal biológicamente y lo que no lo es, y quién fija dicho patrón? ¿Pero es que existe lo normal? ¿Podríamos resistir cualquiera de nosotros pasar el filtro de la normalidad? Y no entremos ya en los aspectos mentales y espirituales del ser humano.

Algunos ejemplos: supongo que todos estamos de acuerdo en considerar muy grave la enfermedad de Huntington, patología de la que es responsable un solo gen deletéreo, pero cuyo pronóstico es mortal, pues en la actualidad no existe un tratamiento eficaz frente a tal pronóstico. Entonces, todo lo que se haga para combatir esa enfermedad, dentro de las directrices indicadas, será bienvenido.

¿Y qué diremos respecto a una persona de baja estatura? Primero, deberemos preguntarnos qué debemos entender por «baja estatura»; segundo, si eso es bueno o malo; tercero, por qué debemos establecer aquí un patrón determinado.

En conclusión, aunque encontrar respuestas para estas preguntas no es siempre una tarea fácil, presentan la tentación de un reduccionismo y dirigismo excesivos, que revelan una concepción poco democrática y pluralista de la sociedad, lo cual no podemos compartir. Al contrario, lo que vemos cada día por las calles, por los lugares de trabajo y de ocio es la inmensa variedad de personas, lo que enriquece necesariamente nuestras vidas, nuestras percepciones y nuestra capacidad de aceptar la diferencia del otro, pues, al fin y al cabo, cada uno de nosotros también somos percibidos como diferentes. Afortunadamente.

d) *Nosotros y nuestros genes*

Si se nos insiste en que nuestros males o nuestros bienes, en cuanto seres vivos, se encuentran en nuestros genes, acabaremos siendo como personas, como seres racionales, lo que digan nuestros genes. ¿Podemos reducirnos a ser el resultado de las aportaciones genéticas de nuestros padres? ¿O de los donantes de gametos, si es que nuestros padres, conscientes de su responsabilidad biológica para con su

descendencia optaron por buscarnos los mejores portadores de genes como donantes para la obtención del mejor embrión?

Los investigadores de la Biología han apuntado teorías, que en ocasiones suscitan preocupación, tanto reducen algunos de ellos toda explicación del ser humano a sus genes: Richard Dawkins y su teoría del gen egoísta; el azar y la necesidad de Jacques Monod; o la afirmación de que en los genes se halla el secreto de la vida del ser humano, de su libertad, como ha sostenido James Watson, para quien las técnicas perfectivas o de mejora son absolutamente deseables.

Es cierto que la secuenciación completa del genoma humano llegó a la inesperada y sorprendente conclusión de que el mismo, la totalidad de sus genes, está integrada por 33.000 genes, frente a los 100.000 o 70.000 en los que se estimó inicialmente su número, rompiendo así el axioma anterior de «un gen = una proteína». Es decir, cada gen sería responsable de la expresión de una sola proteína. Al contrario, se ha llegado a la conclusión de que un solo gen puede ser responsable de la producción de varias proteínas diferentes a lo largo de la vida del individuo, sin que se lleguen a expresar necesariamente todas, pudiendo incluso tener, se dice, funciones antagónicas. Pues bien, esta diversidad funcional del gen y la enorme importancia que tiene el entorno para nuestro desarrollo biológico y patológico, desdichan cualquier tesis reduccionista. Afortunadamente, parece ser que somos algo más que nuestros genes.

Como puede adivinarse, no pocas de las reflexiones anteriores comportan un buen caldo de cultivo para el pensamiento eugenésico, para las prácticas de eugenesia. ¿Deben rechazarse todas? Probablemente no, pero hay que ser conscientes del extraordinario instrumental que está o estará a disposición de la sociedad en los próximos años. Y como dice mi buen amigo, a pesar de ser colega, el penalista italiano Ferrando Mantovani, tampoco debemos descuidar ocuparnos del futuro; por si acaso, añadido yo.

4. Conclusión

La terapia génica en la línea somática ha de reconducirse a la valoración jurídica que merece cualquier tratamiento, sin perjuicio de las matizaciones que corresponde tener en cuenta cuando se trata de un tratamiento nuevo o en fase de experimentación, esto es, de que constituya lo que se viene conociendo como experimentación terapéutica o ensayo clínico. La calificación ética y jurídica de una investigación que recae sobre un ser

humano implica el sometimiento a las directrices y limitaciones generales comúnmente aceptadas en Bioética y que desde hace años el Derecho ha regulado con gran detalle, con el fin de garantizar la máxima protección de estas personas y evitar que puedan llegar a ser tratadas como cobayas.

Específicamente sobre la terapia génica en la línea somática se proponen en la actualidad las siguientes condiciones, que no se separan apenas de los requisitos vigentes sobre ensayos clínicos con medicamentos:

- 1.º Estricta ponderación de los riesgos y beneficios que puedan afectar al paciente, en particular que esta forma de terapia se ofrezca como último recurso alternativo a falta de tratamientos convencionales presumiblemente eficaces y que se trate de una enfermedad grave. En este contexto, se deberá prestar especial cuidado a la ponderación de las posibles contraindicaciones previsibles (caso de Jesse Glesinger).
- 2.º Consentimiento informado del paciente, extendiendo la información previa a los riesgos que pueden estar vinculados con el ensayo.
- 3.º Preparación del ensayo con sometimiento a protocolos rigurosos, que deberán ser de estricta observancia por parte del investigador. En esta preparación del ensayo, los aspectos relacionados con la seguridad del paciente y con la salud pública deberán planearse con particular atención, adoptando con todo el rigor que sea necesario medidas de seguridad, inspiradas no pocas de ellas en el principio de precaución.
- 4.º Informe favorable del ensayo clínico y su seguimiento por comités locales preparados para esta clase de evaluaciones, y nacionales, etc.
- 5.º Aprobación por parte de la autoridad oficial correspondiente.

Una vez que estos tratamientos se incorporen como un tratamiento aceptable, habrá de buscarse mecanismos para garantizar la igualdad de oportunidades de acceso a los mismos por parte de los pacientes, dado que serán tratamientos por lo general costosos.

La terapia génica en la línea somática practicada conforme a los requisitos acabados de mencionar, y que, en cuanto futuro tratamiento, se adapte a las exigencias de la *lex artis*, será una actividad plenamente lícita, del mismo modo que ocurre con cualquier otro tratamiento médico estándar o en fase de investigación. No sucederá lo mismo con cualquier otra intervención no terapéutica —o preventiva de enfermedades—, o perfectiva o de mejora (al no encontrarnos ya ante una enfermedad grave), por lo que su realización deberá encontrar alguna forma de justificación suficiente en la ley.

Referencias

- Bachelard-Jobard, C., *L'eugénisme, la science et le droit*, Presses Universitaires de France, Paris, 2001.
- Buchanan, A. Brock, D. W. / Daniels, N. / Wikler, D., *Genética y justicia*, Cambridge U. P., Madrid, 2002.
- Romeo Casabona, C. M., *Los genes y sus leyes*, Ed. Comares, Bilbao-Granada, 2002.
- Romeo Casabona, C. M., «Embryonic stem cell research and therapy: the need for a common European legal framework», en *Bioethics*, Vol. 16, Nr 6, 2002.

Vitamina B12:
Una carencia
insospechada en
la sociedad del bienestar

por Ciriaco Aguirre

*Conferencia pronunciada
el 29 de noviembre de 2005*

Forum Deusto

Vitamina B12: Una carencia insospechada en la sociedad del bienestar

Ciriaco Aguirre Errasti*

En los últimos años se ha conocido que ciertas carencias vitamínicas están relacionadas con el desarrollo de algunas enfermedades crónicas (enfermedades cardio-vasculares, cáncer, accidentes cerebro-vasculares, demencias, etc.). Una publicación consideró que de los 58 millones de personas que iban a fallecer durante el año 2005, 35 millones lo harían por enfermedades crónicas, de los cuales 15 millones tendrían entre 30 y 70 años. Es evidente que la prevención de estas patologías crónicas es un objetivo de la salud pública, y de aquí la importancia del estudio de las carencias de ciertas vitaminas, por su protagonismo en el desarrollo de algunas enfermedades crónicas, y la necesidad de alcanzar un diagnóstico y tratamiento precoz, con objeto de evitar lesiones irreversibles.

La carencia de la vitamina B12, la última vitamina descubierta en el año 1948, es un ejemplo de la idea anterior. Su importancia en la salud pública queda fuera de toda duda al conocerse que su carencia puede afectar entre un 10%-20% de la población con edades superiores a los 60-65 años, independientemente de «que coman bien», poniéndolos en riesgo de desarrollar una enfermedad degenerativa irreversible del sistema nervioso central.

Existen tres hechos fundamentales que matizan los conocimientos sobre el déficit de la B12:

1. El primero, que el descubrimiento de la B12 fue consecuencia de la búsqueda de la causa productora de la anemia perniciosa,

* Catedrático de Medicina de la UPV/EHU, Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia, España.

cuya presencia se consideraba imprescindible para el diagnóstico de la carencia. Hoy se conoce, que la anemia o cualquier trastorno hematológico puede faltar en más de un 20- 30% de los pacientes con esta carencia, y manifestarse exclusivamente como una patología neuropsiquiátrica, que abarca un amplio diagnóstico diferencial, o incluso ser considerada como algo «propio de la edad».

2. El segundo, que no existe en la actualidad ningún parámetro bioquímico que sirva como «patrón oro» de la carencia. Se sabe que los niveles de B12 en sangre no se corresponden con los tisulares, y no son un buen parámetro para definir la «normalidad», pudiendo existir una carencia con niveles séricos normales-medios. La elevación, secundaria a la carencia de la B12 de los metabolitos tisulares, homocisteína (HT) y ácido metil-malónico (AMM), especialmente si se realizan con una técnica correcta, si se descartan otras causas y se normalizan con la administración de B12, son los que mejor reflejan el déficit de la vitamina en el organismo.
3. El tercero, que la cuantificación de estos metabolitos ha permitido conocer formas atípicas de la carencia e incluso conocer formas sub-clínicas, asintomáticas, que afectan a sectores importantes de la población, y cuya historia natural no está bien definida y que por lo menos parte de ella, puede evolucionar a formas avanzadas de la carencia, bien con trastornos hematológicos, bien con alteraciones neuro-psiquiátricas o con ambas patologías.

A pesar que la carencia de la B12 puede aparecer en cualquier año de la vida, el colectivo de personas con edades superiores a los 60 años tienen un riesgo elevado de desarrollar dicha carencia, de no fácil diagnóstico y de difícil toma de decisiones. Diferentes trabajos consideran que pueden ser deficitarios en esta vitamina entre el 10% al 20% de la población mayor de 60-65 años.

Las dos causas fundamentales capaces de generar este colectivo son la gastritis autoinmune, una forma especial de gastritis y sinónimo de anemia perniciosa, y la malabsorción de la vitamina B12 unida a los alimentos, ejemplos claros de cómo se puede desarrollar una carencia vitamínica a pesar de «comer bien». Una vez establecida la causa capaz de producir el déficit vitamínico, el cuadro clínico final tarda un periodo variable de tiempo en aparecer, dependiendo de la causa productora. Obligatoriamente durante este tiempo existe un

periodo pre-clínico, asintomático, sólo detectable por estudios bioquímicos.

La gastritis autoinmune (mal llamada anemia perniciosa) es una de las causas más frecuentes de carencia de la B12 y se considera que un 1,9-4% de la población con edades superiores a los 60 años, puede tener un cuadro deficitario no diagnosticado ni tratado por este mecanismo. Las lesiones de la mucosa gástrica se producen por un fenómeno de autoinmunidad que ocasiona la falta de Factor Intrínseco (FI) producido por las células parietales gástricas, cuya presencia es necesaria para la absorción de la B12 en el íleon terminal. Es muy importante conocer que en el 30% de los pacientes existe una historia familiar con una asociación significativa con otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Graves (30%), la tiroiditis de Hashimoto (11%), el vitíligo (8%), la enfermedad de Addison, el hipoparatiroidismo idiopático, la hipogamaglobulinemia y el Síndrome de Sjögren. Esto puede condicionar su aparición en edades por debajo de los cincuenta años.

La malabsorción de la vitamina B12 unida a los alimentos obedece generalmente a una gastritis atrófica con una prevalencia de hasta un 30% en la población caucasiana mayor de 60 años y se le asocia a la infección por *H. pylori*. Produce una disminución en la producción de ácido clorhídrico (ClH) y pepsina con cantidades adecuadas de FI. Al carecer de ClH, estos sujetos no pueden separar la B12 de las proteínas de los alimentos, por lo que la vitamina no es capaz de unirse al factor intrínseco, y por lo tanto no puede absorberse.

Estos mecanismos y otros menos conocidos explicarían la carencia en una proporción de sujetos de edades avanzadas, algunos de ellos con clínica evidente, pero otros todavía en periodos preclínicos no diagnosticados, algunos de los cuales evolucionará si no es tratado, a formas avanzadas de la carencia. Un riesgo añadido importante de este colectivo es recibir folatos (otra vitamina del grupo B), bien como medicamento o por programas de salud pública. Se conoce que la administración de folatos en pacientes con carencia de B12 evita la aparición de las alteraciones hematológicas pero no las neuropsiquiátricas y posiblemente puedan precipitar estas últimas. Esto hace necesario conocer los niveles de B12 previos a la administración de folatos en cualquier persona con riesgo posible de esta carencia.

En la actualidad no existe ninguna actuación programada ni diagnóstica ni terapéutica para este grupo de pacientes.

Un segundo grupo con especial riesgo para la carencia de B12 son las embarazadas. La carencia de la vitamina B12 en el embarazo puede tener consecuencias irreversibles para el recién nacido y su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha. Inicialmente fue descrita en mujeres embarazadas vegetarianas estrictas en la India, pero está siendo descrito cada vez más frecuentemente en los países occidentales. La importancia de este cuadro para los clínicos es que mientras la madre está habitualmente asintomática y sin anemia, el niño tiene un cuadro devastador. Para su diagnóstico es fundamental el interrogatorio a toda embarazada, no sólo de sus hábitos nutricionales sino también de su historia personal y familiar de enfermedades autoinmunes asociadas a la carencia de B12, ya que en estas circunstancias el déficit aparece en edades inferiores a las habituales.

En la actualidad existen muchos interrogantes en los conocimientos para una toma correcta y no conflictiva de decisiones. Es fundamental que los poderes públicos incentiven la generación de conocimientos de esta carencia, para que se dicten las normativas adecuadas con el fin de evitar un déficit de consecuencias no bien conocidas y sobre todo con una terapéutica fácil y barata.

Bibliografía seleccionada

- Stabler PS, Allen RH. «Vitamin B12 Deficiency as a Worldwide Problem». *Annu Rev Nutr.* 2004;24:299-326.
- Clarke R, Refsum H, Birks J, Grimley J, Johnston C, Sherliker P *et al.* «Screening for vitamin-B12 and folate deficiency in older persons». *Am J Clin Nutr.* 2003; 77:1241-1247.
- Aguirre C, Barreiro G, Alonso J, Cánovas A, De la Prieta R. «Estudio del déficit de cobalaminas en pacientes gastrectomizados y de edad avanzada». *Rev Clin Esp* 2000; 201: 75-80.
- Lindenbaum J, Healyon EB, Savage DG, Brust JMC, Garret TJ, Podell ER, *et al.* «Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anaemia o macrocytosis». *N Engl J Med* 1988; 318: 720-8.
- Aguirre Errasti C, Barreiro García G, Martínez Berriotxo A, Bilbao Aguirregomezorta J. «Problemas diagnósticos del déficit de cobalaminas». *Ann Med Interna* 1999; 16(Supl 1): 33-5.
- Aguirre Errasti C, Egurbide Arberas MV. «Significado clínico de la homocisteína». *Rev Clin Esp* 2001; 201: 25-7.
- Aguirre Errasti C. «Reflexiones acerca del diagnóstico de la carencia de vitamina B₁₂». *Med Clin* 2001; 116: 457-8.

- Aguirre C and Barreiro G. «Methylmalonic acid and clinical practice» *Arch Intern Med.* 2002;162:102-103.
- Aguirre Errasti C, Álvarez Blanco A, Egurbide Arberas MV. *Indicaciones y limitaciones de la utilización de B12 y folatos en la hiperhomocisteinemia. La Actualidad en Medicina y Cirugía. Medicina Interna.* Aran Ediciones, S.A: 2000; 15-22.
- Pijoan JI, Irigoyen I and Aguirre Errasti C. «Intervalo de referencia poblacional y determinantes de la homocisteína plasmática». *Med Clí (Barc)* 2001; 117: 487-491 *Med Clí (Barc)* 2001; 117: 142-146.
- Martínez-Berriotxo, A., Ruiz-Iratorza G., Egurbide Arberas M.V., Rueda Gutiérrez M. y Aguirre Errasti C. «Homocisteína plasmática en pacientes con lupus eritematoso diseminado» *Med Clí (Barc)* 2003; 120;681-5.
- Aguirre C, Ruiz-Iratorza G, Egurbide MV, Martínez-Berriotxo A. «Vitamin supplementation and risk of stroke» *JAMA* 2004;291;1191-1192.
- Martínez-Berriotxo A, Ruiz-Iratorza G, Egurbide MV, Rueda M, Aguirre C. «Homocysteine, antiphospholipid antibodies and risk of thrombosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus». *Lupus* 2004;13:900-5



«POLYPILL»

«A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%»

Wald NJ and Law MR. *BMJ* 2003; 326: 1419

La enfermedad coronaria en el sur de Europa

por **Jaume Marrugat**

*Conferencia pronunciada
el 13 de diciembre de 2005*

Forum Deusto

La enfermedad coronaria en el sur de Europa

Jaume Marrugat*

Las enfermedades cardiovasculares no representan un problema de salud pública perceptible si la esperanza de vida de un país no alcanza los 55 años. En la población de países cuya esperanza de vida no ha dejado de crecer en los últimos 100 años como la española, estas enfermedades representan un problema creciente. Desde los años setenta la mortalidad por cardiopatía isquémica (infarto de miocardio) ha ido disminuyendo, pero la incidencia no sólo no se reduce sino que se ha estabilizado y muestra cierta tendencia a aumentar en el futuro.

Sin embargo, no todos los países presentan las mismas tasas de incidencia y mortalidad por estas enfermedades. En particular, el infarto de miocardio afecta a dos de cada mil hombres españoles de 25 a 74 años de edad y al 3 de cada diez mil mujeres cada año. Las tasas son 7 veces mayores en hombres y 17 veces en mujeres de 75 a 84 años. Sin embargo, las cifras en otros países industrializados pueden encontrarse hasta 5 veces por encima de las nuestras en la población de 35 a 64 años.

En las dos últimas décadas se han obtenido informaciones sorprendentes en España: a pesar de sus bajas tasas de incidencia de infarto de miocardio la proporción de la población que presenta factores de riesgo cardiovascular (consumo de tabaco, colesterol elevado, hipertensión y diabetes) es muy elevada. Lo más desconcertante es que existen pruebas de que esto ha sido así desde hace más de 30 años. Países como Estados Unidos, con tasas de inciden-

* Jefe de la Unidad de Lípidos y Epidemiología Cardiovascular, Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona.

cia de infarto que al menos doblan las de España, tienen una media de colesterol total o de tensión arterial similar e incluso mejor que la nuestra.

Hemos descubierto recientemente que las ecuaciones que se construyeron en aquel país para estimar el riesgo a 10 años de desarrollar angina de pecho o infarto de miocardio en función de los factores de riesgo de un paciente, sobrestiman en más de dos veces el riesgo real en España. Para compensar este grave problema se han calibrado estas funciones para que predigan correctamente el riesgo en España. De este modo, a un paciente que antes se le asignaba una probabilidad del 20% de padecer un problema coronario, una vez corregida la ecuación, resulta que lo tiene inferior al 10%.

El hecho de que la mortalidad decline mientras que la incidencia se mantiene estable o tiende a aumentar ligeramente puede indicar que el sistema asistencial está proporcionando una buena reacción a los pacientes que presentan la enfermedad aguda evitando que mueran; pero si el número de casos no baja es porque la prevención primaria podría estar fallando.

Estos conocimientos han llevado a hablar de la paradoja del sur de Europa, que incluye, como mínimo, a España y Francia, para definir aquellos países con una incidencia baja y una elevada prevalencia de factores de riesgo. Un estudio de necropsias en menores de 35 años fallecidos de accidente han revelado que las placas arterioscleróticas de los pacientes españoles podrían ser más estables que, por ejemplo, en Estados Unidos donde también se ha analizado en el estudio Bogalusa. Este dato en relación con la incidencia de infarto de miocardio más baja, pero con una prevalencia poblacional de angina estable similar a la de otros países anglosajones que observamos en nuestro entorno, nos lleva a pensar que nuestra población podría tener un número similar de placas arterioscleróticas a lo largo de la vida y con un desarrollo parecido al de cualquier otro país, pero más estables. Esto explicaría por qué hay menos acontecimientos coronarios agudos y más expresiones de angina estable. Esta hipótesis es difícil de probar, pero en los próximos años la estructura de redes de investigación temática y el CNIC podrían contribuir a desentrañar esta compleja cuestión.

La estabilidad del ateroma de las placas se centra en dos puntos clave: el estilo de vida y la calidad de los lípidos. Hemos demostrado en ensayos clínicos, es que hay elementos en nuestra dieta mediterránea,

como los polifenoles que se encuentran en el aceite de oliva, que son capaces de proteger a las partículas de LDL (el colesterol «malo») de la oxidación. El colesterol LDL necesita estar oxidado para formar e inestabilizar las placas que se desarrollan sean más estables al no estar tan oxidadas las LDL en nuestra zona.

Sumado a la protección que suponen frente a la oxidación dentro del espacio subendotelial (en la propia arteria) es importante hablar de las cualidades del HDL, ya que el HDL (el colesterol «bueno»), que contiene importantes enzimas antioxidantes que actúan en el espacio subendotelial, podría ser mayor, y por lo tanto a igualdad de cantidad circulante podría tener efectos más beneficiosos.

En cualquier caso se hace necesario adaptar las guías de prevención primaria de la cardiopatía isquémica a nuestras características. En esta línea, los investigadores del grupo REGICOR han adaptado las funciones de riesgo cardiovascular de Framingham. Para ello, han sustituido la prevalencia de factores de riesgo y la tasa de acontecimientos en Framingham por los datos de nuestro medio. Esta adaptación, recientemente validada en el estudio VERIFICA, ha dado lugar a las tablas REGICOR, que estiman sin sesgos el riesgo auténtico de sufrir un acontecimiento coronario a 10 años.

Para considerar el tratamiento de la hipercolesterolemia en función del riesgo obtenido, se sugiere atender a la historia familiar y a otros factores no incluidos en las funciones como la obesidad, el tipo de dieta y el sedentarismo, cuando el riesgo se encuentre entre el 10 y el 20% de cardiopatía isquémica a 10 años.

Más allá del 20% de riesgo ya no hay duda de que hay que instaurar tratamiento. Varias comunidades autónomas, entre ellas Cataluña ya recomiendan su aplicación a los médicos del sistema sanitario público y cuando el riesgo supera el diez por ciento en las tablas adaptadas, considerar el tratamiento farmacológico.

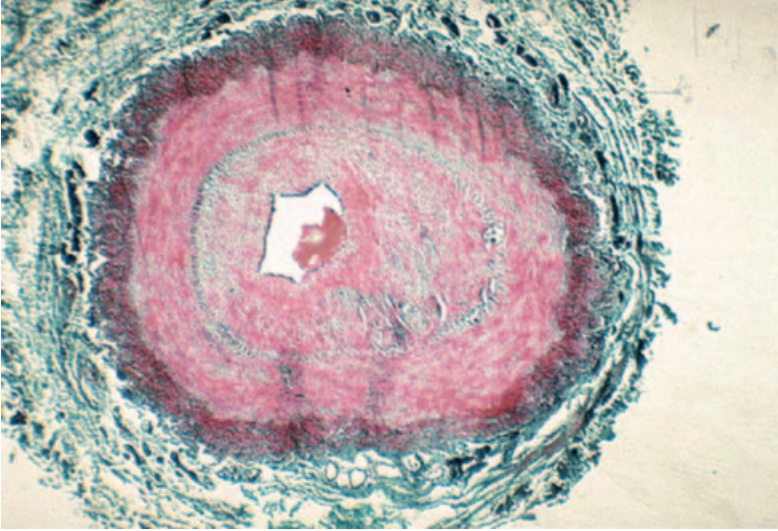


Figura 1

Una típica placa de ateroma complicada con una trombosis

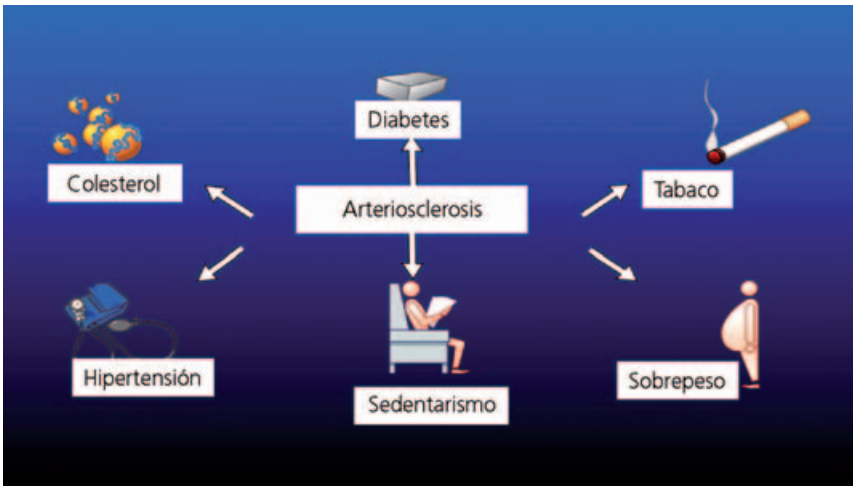


Figura 2

La arteriosclerosis, una enfermedad multifactorial que puede prevenirse

Forum Deusto Ciencia, Vida y Salud

En la sociedad del siglo XXI estamos asistiendo a una serie de cambios vertiginosos que afectan a nuestra vida cotidiana en lo que tiene de más próxima, por ser absolutamente personal. Nos referimos a la salud en su sentido más amplio, esto es, a la vida de las personas en todo lo que se refiere a su dimensión genómica, biológica, física, etc. El Forum Deusto ha querido analizar estas cuestiones haciendo especial hincapié en los progresos de las investigaciones científicas y en sus repercusiones en la vida y en la salud de las personas.

XXI. mendeko gizartean suertatzen ari zaizkigun aldaketa azkar horietako askok ezinbesteko eragina dute gure eguneroko bizitzaren aldiririk gertukoenean, gure-gurea den alderdian. Osasunaz ari gara, bere zentzurik zabalenean, hau da, pertsonen bizitzaz, arlo genomiko, biologiko, fisiko eta abarri dagokienean. Deustu Forumak gai horiek aztertu nahi izan ditu, ikerketa zientifikoen aurrerakuntzak eta hauek pertsonen bizitzan eta osasunean dituzten eraginak azpimarratuz.



Universidad de Deusto

